

16 JUN 1973

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	b n

387542

PROCEDE DEL PRIMER CERTIFICADO DE  
ADICION Nº 387.542

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

RESIDENCIA: Camp Hill Road, FORT WASHINGTON,

Pennsylvania, U.S.A.

ENUNCIADO: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE NUEVOS ACIDOS 2-AROIL-PIRROL-2-

CARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 5.958 del 26.1.70

rmb.

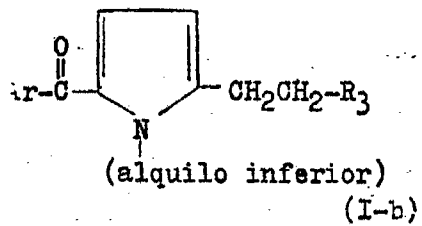
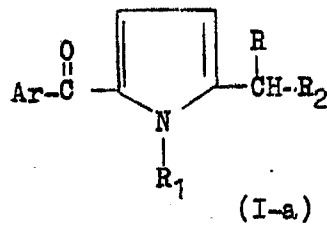
70 JUN 1954



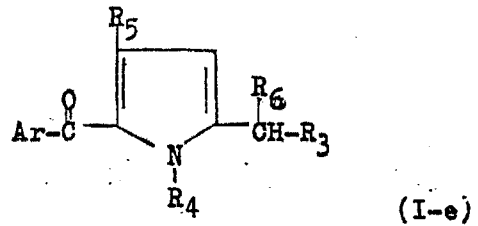
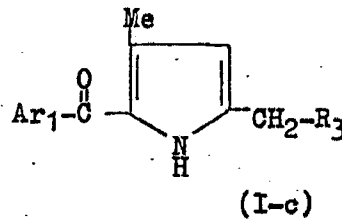
1

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos 5-aroil-pirroles y, más especialmente, a ácidos 5-aroil-pirrol-  
alcanoicos y las correspondientes sales, ésteres, nitrilos, amidas y amidas sustituidas de los mismos. Estos 5-aroil-  
5 pirroles pueden ser representados por las siguientes fórmulas:

10



15



donde

20

Ar representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monosustituído y fenilo polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, nitro, amino, ciano y metileno;

25

Ar1 representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo monosustituído y fenilo polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi infe-

30

16 JUN.



- 1 rior;
- R representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;
- 5 R<sub>1</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y bencilo;
- R<sub>2</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH<sub>2</sub>, CONH-(alquilo inferior), CON-(alquilo inferior)<sub>2</sub>, CONH-OH y CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, donde n es un número entero de 2 a 4;
- 10 R<sub>3</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH, COO-(alquilo inferior), CONH<sub>2</sub>, CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)<sub>2</sub>;
- R<sub>4</sub> representa alquilo inferior;
- 15 R<sub>5</sub> representa alquilo inferior; y
- R<sub>6</sub> represente a miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

con la condición de que

- 20 (i) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitrofenilo y aminofenilo, entonces, en la fórmula (I-a), dicho R es hidrógeno, R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH y COO-(alquilo inferior); y en la fórmula (I-e), R<sub>6</sub> es hidrógeno;
- 25 (ii) cuando dicho Ar es cianofenilo, entonces R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH y COO-(alquilo inferior); y
- (iii) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces R es hidrógeno.

30 Las sales no tóxicas y terapéuticamente aceptables de estos ácidos, como las obtenidas a partir de bases orgánicas

10 JUN 1953

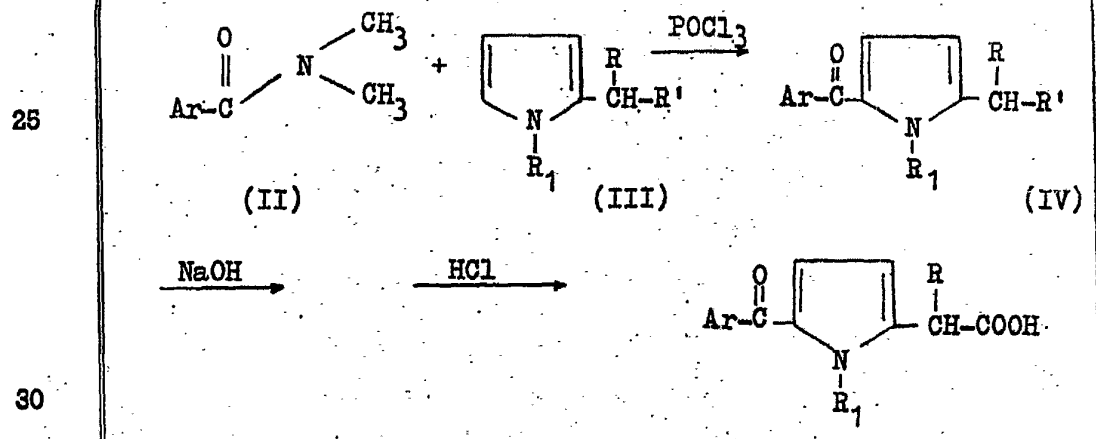
1 o inorgánicas apropiadas, también están comprendidas dentro de los límites de esta invención.

En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" pueden ser hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y alquilos similares y, respectivamente, los correspondientes alcoxis como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser obtenidos por el siguiente procedimiento de síntesis.

Los compuestos de fórmula (I-a), donde R<sub>2</sub> es COO-(alquilo inferior) pueden ser preparados por acilación de Vilsmeier de un derivado de ácido pirrol-2-acético de fórmula (III) donde R' es alcoxi(inferior)carbonilo, utilizando una benzamida N,N-disustituída (II), en la que los sustituyentes son radicales orgánicos apropiados, preferiblemente alquilo inferior, en presencia de un agente de condensación como POCl<sub>3</sub>, preferiblemente en un disolvente inerte como tricloroetileno, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

20 La reacción de Vilsmeier anterior puede ser ilustrada por el siguiente esquema:



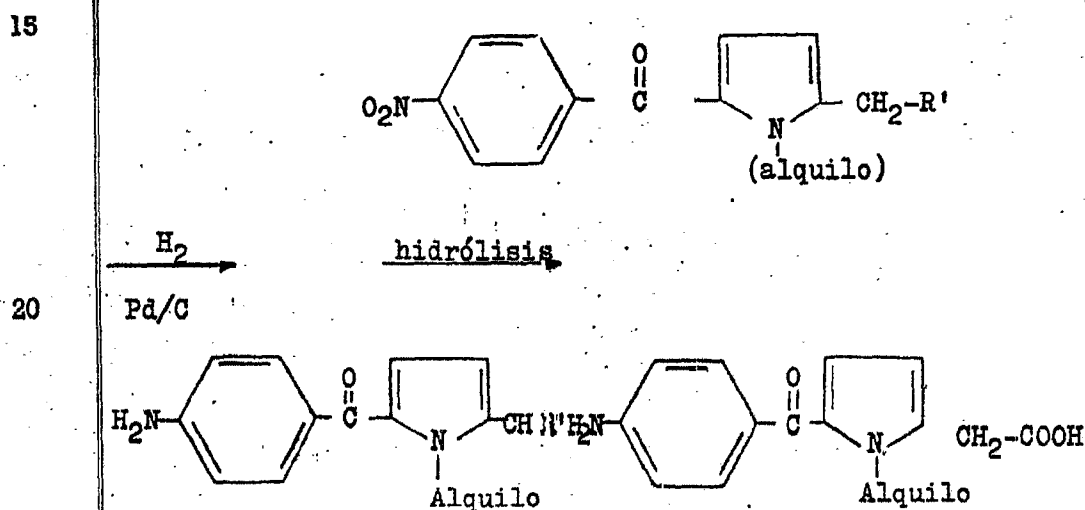


16 JUN 1950



1 seguido de C-alquilación convencional del N-alquil-5-aroil-  
 pirrol-2-acetonitrilo así obtenido, utilizando un haluro de  
 alquilo inferior apropiado como agente de alquilación en ca-  
 da etapa. Después de la etapa de N-alquilación o de la etapa  
 5 de C-alquilación, pueden obtenerse los ácidos correspondien-  
 tes por hidrólisis convencional.

Los nitrilos, ésteres y ácidos de fórmula (I-a), donde  
 Ar es aminofenilo, se preparan preferiblemente a partir de  
 los correspondientes ésteres o nitrilos de ácido 5-nitroben-  
 10 zoil-1-alquil(inferior)-pirrol-2-acético, de acuerdo con el  
 siguiente esquema de reacción en el que se ilustran los corres-  
 pondientes derivados para (siendo R' el descrito anteriormen-  
 te):



En la secuencia de reacción anterior, la función ni-  
 tro del éster o nitrilo de ácido 5-nitrobenzoil-1-alquil-  
 (inferior)-pirrol-2-acético es hidrogenada catalíticamente,  
 por ejemplo con hidrógeno y catalizador de paladio en car-  
 bón, para dar el correspondiente éster o nitrilo de ácido  
 5-aminobenzoil-1-alquil(inferior)-pirrol-2-acético que des-

10 JUN 1958



1      pués es hidrolizado a la correspondiente forma de ácido libre.

5      La esterificación de los ácidos de fórmula (I-a) con un ligero exceso de un alcohol inferior apropiado da los ésteres correspondientes, es decir, cuando R<sub>2</sub> es COO-(alquilo inferior).

10      Los ésteres metílicos de fórmula (I-a) pueden ser obtenidos por reacción de Vilsmeier o por la reacción con anhídrido trifluoracético.

15      Las amidas primarias de fórmula (I-a) se obtienen fácilmente por hidrólisis parcial de los nitrilos correspondientes de fórmula (I-a). La transformación de nitrilo en amida se realiza por procedimientos convencionales, por ejemplo por tratamiento del nitrilo con hidróxido sódico acuoso a reflujo, durante un tiempo relativamente corto, es decir, un periodo suficiente para producir la hidrólisis parcial a la fase de amida en oposición a la hidrólisis completa a la fase de ácido carboxílico. Las alquil(inferior)amidas correspondientes se obtienen preferiblemente transformando primero la función carboxílica de los ácidos de fórmula (I-a) en la correspondiente forma de cloruro de ácido, por ejemplo por tratamiento del ácido o de su sal de metal alcalino con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y después haciendo reaccionar el cloruro de ácido así obtenido con una alquil(inferior)amina o dialquil(inferior)amina apropiadas para dar las correspondientes N-alquil o N,N-dialquilamidas, respectivamente, de fórmula (I-a). Alternativamente, las amidas de fórmula (I-a) pueden ser obtenidas por amoniólisis convencional de los ésteres alquílicos inferiores correspondientes empleando amoníaco o, para preparar las amidas sustituí-

20

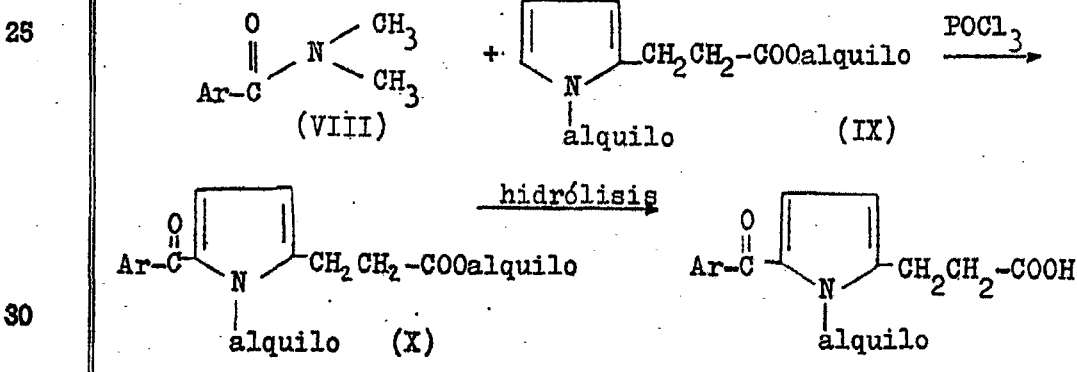
25

30



1 das de fórmula (I-b), empleando una amina apropiadamente sus-  
 tituida, como por ejemplo una alquil(inferior)amina primaria,  
 una alquil(inferior)amina secundaria, una amina de fórmula  
 $H_2N-(CH_2)_n-N-(alquilo\ inferior)_2$ , donde n es el número ente-  
 5 ro 2, 3 ó 4, o hidroxilamina (preferiblemente en forma de  
 hidrocioruro), de preferencia en un disolvente alcohólico a  
 temperaturas elevadas y en presencia de un catalizador bási-  
 co de los normalmente empleados en estas transformaciones de  
 éster a amida, v.g. metóxido sódico.

10 Los compuestos de fórmula (I-b), donde  $R_3$  es  $COO-(al-$   
 quilo inferior), preferiblemente etoxicarbonilo y Ar es dis-  
 tinto de aminofenilo, se preparan por aroilación, de acuerdo  
 con el método de Vilsmeier previamente descrito o utilizando  
 un anhídrido mixto aroil-trifluoracético, de un 1-(alquil  
 15 inferior)-pirrol-2-propionato de alquilo inferior (IX). Por  
 hidrólisis convencional del 5-aroil-1-(alquil inferior)-pi-  
 rrol-2-propionato de alquilo inferior (X) así obtenido, se  
 obtienen los correspondientes ácidos libres de fórmula (I-b).  
 A su vez, los ésteres y ácidos pueden ser convertidos en las  
 20 amidas correspondientes de fórmula (I-b) por procedimientos  
 convencionales como los descritos anteriormente para la fór-  
 mula (I-a) utilizando amoniaco o una alquilamina o dialquil-  
 amina apropiada.



16 JUN 1965



1            Cuando se desea preparar compuestos en los que Ar es  
tienilo, 5-metiltienilo o trifluormetilfenilo, la aroilación  
también puede efectuarse mediante una reacción de Friedel-  
Crafts utilizando un haluro de aroilo apropiado y procedien-  
5 do en la forma descrita al tratar de la preparación de los com-  
puestos de fórmula (I-a).

Los compuestos de fórmula (I-b) donde Ar es amino-  
fenilo, se obtienen preferiblemente a partir del correspon-  
diente 5-nitrobenzoil-1-(alquil inferior)pirrol-2-propionato  
10 de alquilo inferior, transformando la función nitro en una  
función amino de acuerdo con el esquema de reacción previa-  
mente descrito para los compuestos de fórmula (I-a), es de-  
cir, por hidrogenación catalítica seguida de hidrólisis.

Los propionatos de alquilo (IX) pueden ser preparados  
15 tratando primero un N-alquilpirrol-2-carboxaldehído apropia-  
do con un alcoxicarbonil-metilen-trifenilfosforano apropiado  
[véase R. Jones et al., *Canad. Jour. Chem.*, 18, 883 (1965)]  
y después hidrogenando el 2-(1-alquil-2-pirrolil)acrilato de  
alquilo así obtenido, saturando de esta forma el doble enlace  
20 de la función acrilato, para dar el propionato de alquilo de-  
seado (IX).

Los compuestos de fórmula (I-c) pueden ser preparados  
por métodos estrictamente análogos a los seguidos en la pre-  
paración de los compuestos de fórmula (I-a).

25            El derivado de ácido pirrol-acético que ha de ser aroil-  
lado para preparar los compuestos de fórmula (I-c) puede ser  
preparado en la forma ilustrada por el siguiente esquema de  
reacción:

30

16 JUN 1954

1

5

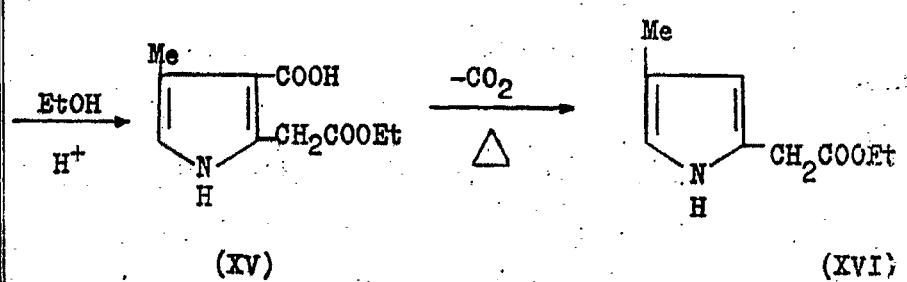
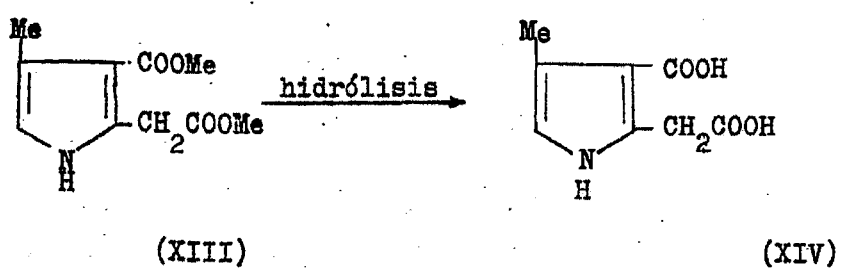
10

15

20

25

30



En el esquema anterior, el compuesto (XIII) es hidro-  
 lizado con un álcali moderadamente concentrado, por ejemplo  
 solución acuosa de hidróxido sódico al 25-50 %, para dar el  
 correspondiente diácido libre (XIV) que después es parcial-  
 mente reesterificado utilizando una solución ácida de un al-  
 canol inferior para dar el compuesto (XV). Después se reali-  
 za la descarboxilación del grupo carboxi situado en la posi-  
 ción 3, calentando este último compuesto, preferiblemente  
 bajo nitrógeno. El compuesto resultante (XVI) puede ser aroi-  
 lado por el método de Vilsmeier previamente descrito.

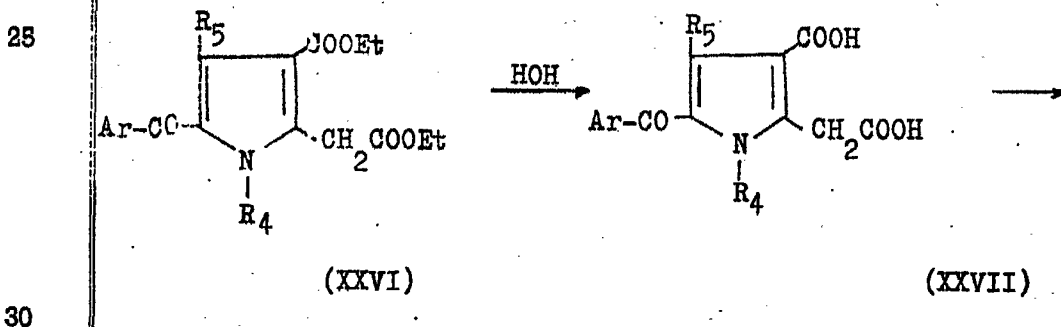
Los compuestos de fórmula (I-e), donde R<sub>6</sub> es hidróge-  
 no, se preparan mediante la siguiente secuencia de síntesis.  
 Una clorometil-alquil(inferior)cetona apropiada de fórmula  
 XXIV se agrega a una mezcla de acetona-dicarboxilato de di-  
 alquilo inferior apropiado, preferiblemente el éster dietí-  
 lico (XII), y una alquil(inferior)amina (R<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>) preferible-  
 mente en un medio acuoso. La mezcla de reacción se mantiene  
 de preferencia inmediatamente por debajo de 60°C y, transcu-

16 JUN 1975



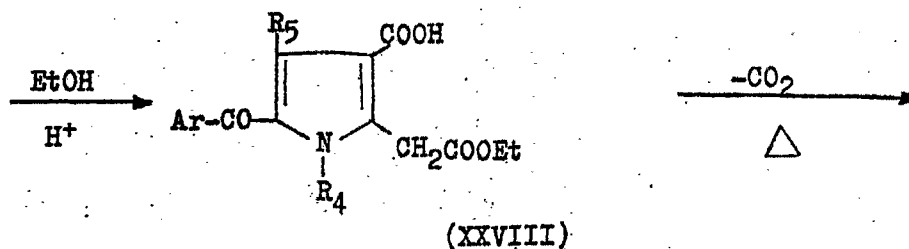
1 rridas algunas horas, la mezcla se trata con ácido clorhídri-  
co y hielo. El pirrol de anillo cerrado así obtenido, 1-al-  
quil(inferior)-4-alkuil(inferior)-3-alcoxicarbonil-pirrol-2-  
acetato de alkulo (XXV), es después acilado utilizando el  
5 método de Vilsmeier, previamente descrito.

El producto 5-acílico (XXVI) así obtenido es hidroliz-  
zado después con álcali moderadamente concentrado, por ejem-  
plo solución acuosa de hidróxido sódico al 25-50 %, para dar  
el correspondiente diácido libre (XXVII) que después es par-  
10 cialmente reesterificado utilizando una solución ácida de un  
alcanol inferior para dar el correspondiente monoéster  
(XXVIII). La descarboxilación del grupo carboxi de la posi-  
ción 3 se realiza después calentando este último en un disol-  
vente orgánico básico adecuado, como quinoleína. El producto  
15 resultante (XXIX) es hidrolizado después en la forma habitual  
para dar el ácido libre deseado de fórmula (XXX). A su vez,  
el ácido puede ser esterificado utilizando alcoholes infe-  
riores para dar los ésteres alquílicos inferiores correspon-  
dientes y estos ácidos y ésteres son convertidos en las ami-  
20 das correspondientes por los procedimientos convencionales  
utilizando amoniaco o una alquilamina o dialquilamina apropia-  
da. El esquema de reacción anterior puede ser ilustrado como  
sigue:

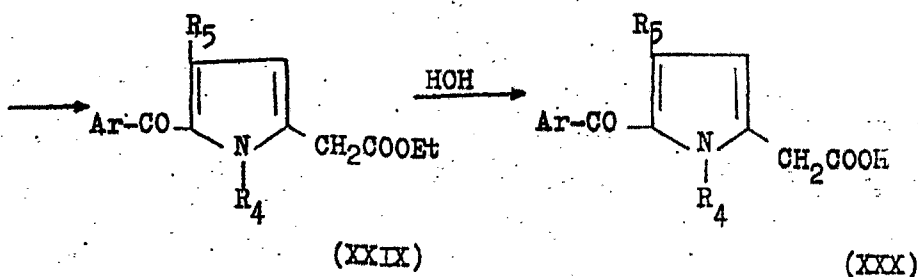


16 JUN 1973

1



5



10

15

20

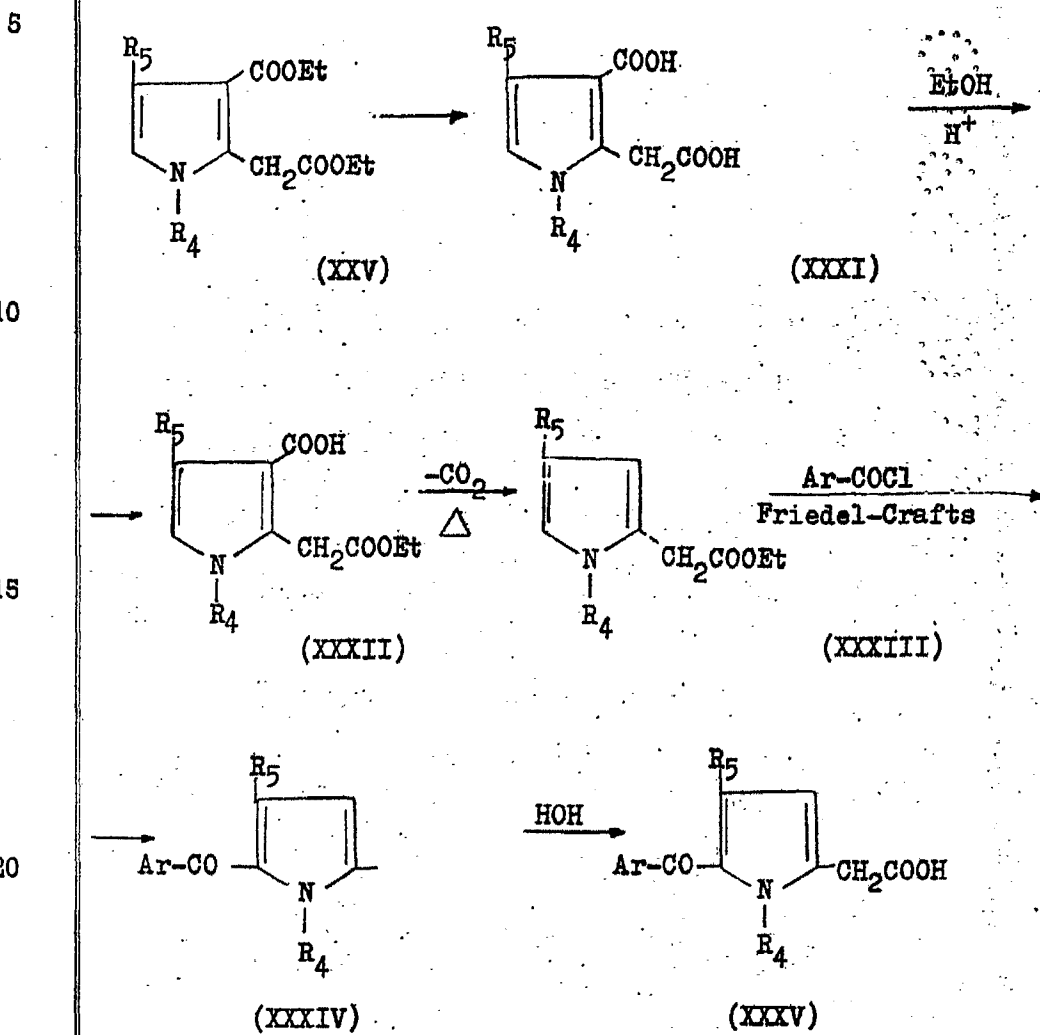
25

30

Un procedimiento alternativo para la obtención de los compuestos de fórmula (I-a), donde  $R_6$  es hidrógeno y  $R_4$ ,  $R_5$  y Ar son los descritos anteriormente a excepción de que Ar es distinto de fenilo sustituido con amino, comprende la hidrólisis del diéster (XXV), preferiblemente en condiciones alcalinas, al correspondiente diácido (XXXI) que después es parcialmente reesterificado utilizando una solución ácida de un alcohol inferior para dar el correspondiente 1- $R_4$ -4- $R_5$ -3-carboxipirrol-2-acetato de alquilo inferior (XXXII), cuya posición 3 es después descarboxilada, por ejemplo calentando en una atmósfera inerte hasta que cesa el desprendimiento de gas o calentando en un disolvente orgánico básico adecuado como quinoleína y el 1- $R_4$ -4- $R_5$ -pirrol-2-acetato de alquilo inferior (XXXIII) así obtenido es después acilado con un haluro de acilo apropiado, preferiblemente el cloruro, de fórmula  $\text{Ar-COCl}$ , en condiciones de reacción de Friedel-Crafts, para dar el correspondiente éster de fórmula (XXXIV) que a su vez puede ser hidrolizado a la correspon-

16 JUN 1953

1 diente forma ácida (XXXV) y procediendo en la forma descrita  
en relación con la preparación de los compuestos de fórmula  
(I-a) utilizando el método de Vilsmeier como se ha descrito  
anteriormente:



El procedimiento de preparación de 1,4-dialquil-  
(inferior)-3-alcóxi(inferior)carbonil-pirrol-2-acetato de  
alquilo inferior (XXV) y los procedimientos alternativos pa-  
ra la preparación de 1-R<sub>4</sub>-4-R<sub>5</sub>-5-aroil-pirrol-2-acetatos de  
alquilo inferior, ilustrados por las estructuras (XXIX) y  
(XXXIV) se consideran nuevos y, como tales, estos procedi-



1 mientos constituyen características adicionales de esta in-  
vención.

5 La alquilación de los ésteres (XXIX) y (XXXIV) por pro-  
cedimientos normales, v.g. con yoduro de alquilo inferior co-  
mo agente de alquilación en presencia de una base fuerte como  
amida sódica o hidruro sódico en un disolvente orgánico ade-  
cuado como sulfoxido de dimetilo, da lugar a los correspon-  
dientes derivados  $\alpha$ -alquílicos inferiores de fórmula (I-e) a  
partir de los cuales se obtienen los ácidos  $\alpha$ -alquílicos in-  
10 feriores correspondientes por hidrólisis convencional. Estos  
ácidos, junto con los de fórmulas (XXX) y (XXXV) son esterifi-  
cados fácilmente y las amidas y las amidas sustituidas de-  
finidas por  $R_3$  en la fórmula (I-e) se preparan por los méto-  
dos previamente descritos allí.

15 Los compuestos de fórmula (I-e), donde Ar es aminofe-  
nilo, se obtienen preferiblemente por reducción de los corres-  
pondientes ésteres 5-nitrobenzoílicos de fórmulas (XXIX) y  
(XXXIV), incluidos los derivados  $\alpha$ -alquílicos inferiores de  
los mismos, por el método anteriormente mostrado para conver-  
20 tir los derivados de 5-nitrobenzoilo de fórmula (I-a) en la  
correspondiente forma 5-aminobenzoilo. Análogamente, los  
5-aminobenzoil-1- $R_4$ -4- $R_5$ - $\alpha$ - $R_6$ -pirrol-2-acetatos de alquilo  
inferior así obtenidos pueden ser hidrolizados a la correspon-  
diente forma de ácido libre, a partir de la cual pueden obte-  
25 nerse los ésteres y amidas deseados definidos por  $R_3$  en la  
fórmula (I-e) por los métodos habituales previamente descri-  
tos.

30 Las sales correspondientes de los ácidos de fórmulas  
(I-a, b, c, y e) son obtenidas fácilmente por tratamiento de  
los ácidos con un ligero exceso de una cantidad equivalente

16 JUN 1973



1 de una base apropiada, por ejemplo un hidróxido de metal al-  
calino o alcalino-térreo, v.g. hidróxido sódico, hidróxido  
potásico, hidróxido bórico, hidróxido cálcico y similares,  
o con una base amínica orgánica, v.g. una alquil(inferior)ami-  
5 na como etilamina, propilamina, y similares u otras aminas  
como bencilamina, piperidina, pirrolidina y similares.

Los compuestos de fórmulas (I-a, b, c y e) y las sales  
terapéuticamente activas de los mismos tienen propiedades far-  
macológicas útiles que los hacen adecuados para la incorpora-  
10 ción a formas farmacéuticas convencionales para su administra-  
ción. Se ha encontrado que estos compuestos poseen actividad  
anti-inflamatoria, demostrada en los ensayos normalizados  
del edema de la pata de la rata inducido por caolín y el gra-  
muloma causado por la bola de algodón, a dosis que generalmen-  
15 te oscilan entre 5 y 100 mg/kg de peso corporal.

En el ensayo del edema de la pata de la rata inducido  
por caolín, se mide la capacidad de un compuesto, cuando se  
administra en una sola dosis oral, para inhibir el hincha-  
miento de la pata de la rata inyectada con una cantidad nor-  
20 malizada (0,1 ml) de una suspensión de caolín al 10 %. Con fi-  
nes comparativos, la actividad del compuesto sometido a ensa-  
yo se mide frente a la producida por el agente anti-inflama-  
torio conocido, la fenil-butazona. En el ensayo se utilizan  
ratas machos de la variedad Holtzman. Por ejemplo, en este en-  
25 sayo, se encuentra que el compuesto ácido 5-(p-clorobenzoil)-  
1-metilpirrol-2-acético presenta una inhibición del orden del  
35 % a 12,5 mg/kg; alrededor del 47 % a 25 mg/kg y alrededor  
del 45-53 % a dosis de 50-100 mg/kg; mientras que la fenil-  
butazona presenta una inhibición del 30-40 % a 80 mg/kg y  
30 50-60 % a 100 mg/kg.

16 JUN 1977

1                    En el ensayo del granuloma inducido por una bolita  
de algodón, se mide la capacidad de un compuesto, adminis-  
trado por vía oral diariamente a ratas macho de la variedad  
Holtzman, durante 7 días, para inhibir la cantidad de tejido  
5 de granuloma formado en o alrededor de una bolita de algodón  
implantada debajo de la piel en la región torácica del ani-  
mal y se compara con unos controles de agua. El método es  
descrito por Charles A. Winter y colaboradores en J. Pharma-  
col., 141, 369 (1963). Para determinar el significado de los  
10 resultados se utiliza el análisis de variación. Por ejemplo,  
en este ensayo, el compuesto ácido 5-(p-anisoil)-1-metil-  
pirrol-2-acético presenta un peso del granuloma de 71 mg  
aproximadamente, a una dosis de 25 mg/kg, en comparación con  
110 mg en los controles con agua; y el compuesto 5-(p-cloroben-  
15 zoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo presenta un peso del gra-  
nuloma de 98 mg aproximadamente a una dosis de 100 mg/kg,  
en comparación con 115 mg con los controles de agua.

                  En la siguiente tabla, se indica la actividad anti-  
inflamatoria de varios compuestos de fórmulas (I-a, b, c, ..  
20 y e), entendiéndose que estos compuestos no se incluyen con  
fines limitativos de la invención a los mismos sino solamente  
para ilustrar las propiedades útiles de todos los compuestos  
comprendidos dentro de las fórmulas (I-a, b, c, y e), in-  
25 cluídas las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los  
mismos.

30



1

TABLA I

Ensayo del edema de la pata inducido por caolín

		<u>Dosis (p.o.)</u> <u>mg/kg</u>	<u>% de inhibición</u> <u>(promedio de 10</u> <u>ratas)</u>
5	ácido 5-(p-clorobenzoil)- 1-metilpirrol-2-acético	25	47
	5-(m-clorobenzoil)-do	25	41
	5-(o-clorobenzoil)-do	25	44
	5-(2',4'-diclorobenzoil)-do	25	51
10	5-(p-bromobenzoil)-do	25	42
	5-(p-fluorbenzoil)-do	25	42
	5-(p-metoxibenzoil)-do	25	42
	5-(p-metilbenzoil)-do	25	44
	5-(p-nitrobenzoil)-do	100	35
15	5-(p-aminobenzoil)-do	25	23
	5-(p-cianobenzoil)-do	100	20
	5-benzoil-do	25	38
	ácido 5-(p-clorobenzoil)- α-metil-1-metilpirrol-2- acético	50	56
20	ácido 5-(p-clorobenzoil)- α-etil-1-metilpirrol-2- acético	25	22
	ácido 5-(p-clorobenzoil)- pirrol-2-acético	25	32
	ácido 5-(p-clorobenzoil)- 1-etilpirrol-2-acético	100	43
25	ácido 1-bencil-5-(p-cloro- benzoil)-pirrol-2-acético	50	23
	5-(p-clorobenzoil)-1-metil- pirrol-2-acetato de etilo	25	37
	5-(p-clorobenzoil)-1-metil- pirrol-2-acetato de metilo	25	38
30	5-(p-clorobenzoil)-1-metil- pirrol-2-acetamida	50	35

16 JUN. 1973



1

TABLA 7 (continuación)

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
5	5-(p-clorobenzoil)-N-etil-1-metilpirrol-2-acetamida	25
	5-(p-clorobenzoil)-N,N-dietil-1-metilpirrol-2-acetamida	25
	ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-propiónico	25
10	ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-metilpirrol-3-acético	50
	ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético	100
	ácido (+)-5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1-metilpirrol-2-acético	25
15	ácido (-)-5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1-metilpirrol-2-acético	25
	ácido 5-(5-metiltenoil)-1-metilpirrol-2-acético	25
	5-(2-tenoil)-do	25
	5-(p-trifluormetilbenzoil)-do	25
20	5-(p-metilbenzoil)-do	12,5
	ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico	25
25	5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida	25

25

Debido a su potencia sorprendentemente marcada y/o a su baja toxicidad, los compuestos de fórmula (I-e) se encuentran entre los compuestos preferidos descritos aquí, especialmente cuando R<sub>2</sub> es alquilo inferior (preferiblemente metilo). Por ejemplo, en el ensayo del edema de la pata de la rata inducido por caolín se observa un 51 % de inhibición

30

16 JUN 1950



1 con el ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acético  
a una dosis de 2,5 mg/kg; 29 % de inhibición a 3,0 mg/kg y  
47 % de inhibición a 9,0 mg/kg con el ácido 5-(p-clorobenzoil)-  
4-etil-1-metilpirrol-2-acético; y 37 % de inhibición a  
5 3,0 mg/kg y 53 % de inhibición a 9,0 mg/kg con el ácido  
5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1,4-dimetil-2-acético. Otros com-  
puestos preferidos son los comprendidos en las fórmulas  
(I-a, b, c, y e) donde la función Ar o Ar<sub>1</sub> es halofenilo,  
preferiblemente clorofenilo, y las funciones R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son COOH  
10 o COO-(alquilo inferior).

Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de fór-  
mulas (I-a, b, c, y e) y las sales de los mismos son valio-  
sos para reducir la inflamación y aliviar los síntomas de es-  
tados reumáticos, artríticos y otros estados inflamatorios.  
15 Los compuestos pueden ser administrados en dosis terapéuticas  
en formulaciones farmacéuticas convencionales para la adminis-  
tración oral y parenteral, por ejemplo, tabletas, cápsulas,  
soluciones, suspensiones, elixires, inyectables y similares.  
Como resulta evidente de los métodos previamente descritos  
20 de formación de los compuestos de esta invención, muchos de  
los compuestos de fórmulas (I-a, b, c, y e) son también  
útiles como intermediarios en la síntesis de otros compues-  
tos del mismo tipo. Por ejemplo, los nitrilos y ésteres re-  
presentados por las fórmulas (IV, V, VI y VII) son interme-  
diarios útiles en la síntesis de los ácidos correspondien-  
tes. Además, los compuestos 5-nitrobenzoílicos de fórmulas  
25 (I-a) y (I-b) son intermediarios útiles en el proceso de  
transformación a los correspondientes compuestos 5-aminoben-  
zoílicos. Asimismo, los ácidos comprendidos por las fórmulas  
30 (I-a, b, c, y e) son intermediarios útiles en los procesos

16 JUN 1973



1 de transformación a los ésteres, amidas y sales básicas correspondientes.

5 Debido a los carbonos  $\alpha$  asimétricos presentes en los compuestos de esta invención de fórmulas (I-a) y (I-e), es evidente que es posible su existencia en forma de isómeros estereoquímicos (enantiomorfos). Si se desea, la resolución y aislamiento o la producción de una forma particular pueden realizarse por aplicación de principios generales conocidos en la técnica. Estos enantiomorfos están incluidos, naturalmente, dentro de los límites de esta invención.

10 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos pero no limitativos del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

Acido 1-metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acético

15 Se calienta a reflujo durante 5 horas una suspensión de 7,35 g (0,032 moles) de 1-metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo en 30 ml de etanol al 95 % y 64 ml (0,064 moles) de solución de hidróxido sódico 1 N. Se enfría la mezcla y el etanol se evapora a vacío. Se añade agua y la solución se lava sucesivamente con cloruro de metileno y éter y se clarifica con carbón vegetal. La solución se acidula con ácido clorhídrico diluido y el sólido precipitado, ácido 1-metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acético, se recoge y se seca a vacío, p.f. 140-142°C. Se recristaliza en metanol-agua dando el producto en forma de sólido blanco, p.f. 141-142°C.

25 Análisis para  $C_{12}H_{11}NO_3$ :

Calculado: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62 %

Encontrado: C, 57,81; H, 4,44; N, 5,68 %

30

16 JUN



1

EJEMPLO 2

Acido 1-metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pirrol-2-acético

5

Se calienta a reflujo durante 15 horas una solución de 10,5 g (0,043 moles) de 1-metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo, 86 ml de hidróxido sódico 1 N y 50 ml de etanol al 95 % y después se enfría y se vierte sobre ácido clorhídrico 3 N. El precipitado blanco, ácido 1-metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pirrol-2-acético, se recoge por filtración, se seca al aire y se recristaliza dos veces en acetonitrilo, p.f. 152-154°C.

10

Análisis para  $C_{13}H_{13}NO_3S$ :

Calculado: C, 59,37; H, 4,98; N, 5,33

Encontrado: C, 59,15; H, 4,99; N, 5,64.

15

EJEMPLO 3

Acido 1-metil-5-(p-trifluormetil-benzoil)-pirrol-2-acético

20

Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución de 2,2 g (0,0075 moles) de 1-metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo, 15 ml de etanol al 95 % y 15 ml de hidróxido sódico 1 N. Se evapora el etanol. El sólido amarillo resultante se disuelve con agua y se vierte sobre ácido clorhídrico diluido. El precipitado blanco resultante, ácido 1-metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acético, se recoge por filtración y se purifica por recristalización en isopropanol, p.f. 152-154°C.

25

Análisis para  $C_{15}H_{12}F_3NO_3$ :

Calculado: C, 57,88; H, 3,89; N, 4,50 %

Encontrado: C, 57,92; H, 4,12; N, 4,38 %

30



1

EJEMPLO 4

A. Acido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico

5

10

15

20

25

30

A una solución de metóxido sódico preparada por disolución de 0,74 g (0,0322 moles) de sodio en 200 ml de metanol se añaden 7,8 g (0,0268 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo y 2,03 g (0,029 moles) de hidrocioruro de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El próximo reactivo se agrega después de la forma siguiente: a la mezcla se añaden 1,03 g de hidrocioruro de hidroxilamina y una solución de metóxido sódico preparada a partir de 0,37 g de sodio en 25 ml de metanol. El reflujo se prosigue durante 24 horas. Se añade alrededor de 1 ml de ácido acético (para neutralizar la sal hidroxamato sódico formada) y se enfría la solución. Se produce la cristalización y el sólido se filtra. El sólido se lava con cloroformo caliente y se recrystaliza en metanol dando un sólido amarillo pálido, ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico, p.f. 195°C.

Análisis para  $C_{14}H_{13}ClN_2O_2$ :

Calculado: C, 57,44; H, 4,47; N, 9,56 %

Encontrado: C, 57,48; H, 4,55; N, 9,48 %

B. El procedimiento anterior del Ejemplo 4-A, que implica la interacción de un 5-arcoil-pirrol-2-acetato de alquilo inferior, preferiblemente el éster metílico, con hidroxilamina, puede ser seguido en la preparación de otros nuevos ácidos 5-arcoil-pirrol-2-acetohidroxámicos de esta invención (es decir, cuando  $R_2$  en la fórmula I-a es CONH-OH). Así, utilizando como éster de partida una cantidad equivalente de un 5-arcoil-pirrol-2-acetato de metilo apropiado, se obtienen los siguientes productos, respectivamente:



1 ácido 5-(p-anisoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico  
ácido 5-(3'-bromo-4'-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohi-  
droxámico

ácido 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetohidroxámico

5 ácido 5-benzoil-pirrol-2-acetohidroxámico

ácido 5-(p-etoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico

ácido 5-(3',4'-dimetoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acetohidro-  
xámico

ácido 5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico

10 ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-bencilpirrol-2-acetohidroxámico y

ácido 5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1-metilpirrol-2-acetohidro-  
xámico.

EJEMPLO 5

15 A. 5-(p-Clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-  
acetamida

A una solución fresca de metóxido sódico (0,14 g de sodio en 105 ml de metanol) se añaden en primer lugar 7,0 g (0,024 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo y después 14,0 g (0,12 moles) de N,N-dietil-1,2-  
20 diaminoetano. La solución se refluje durante 6,5 horas con agi-  
tación y después se agita a la temperatura ambiente durante 11,5 horas. Después la solución de reacción se vierte en unos 500 ml de agua de hielo y se mantiene a 0°C durante varias horas para favorecer la formación de cristales. El sólido  
25 amarillo verdoso pálido se separa por filtración y se seca al aire dando alrededor de 6,8 g (77,6 %) de la amida cruda, que se recristaliza en hexano (con filtración en caliente por la acción de la gravedad) dando alrededor de 5,9 g  
30 (65 %) de 5-(p-clorobenzoil)-N-(dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida en forma de pequeñas agujas amarillas, p.f. 95,0-



1 96,0°C.

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_3O_2Cl$ :

Calculado: C, 63,96; H, 6,97; N, 11,20 %

Encontrado: C, 64,07; H, 7,12; N, 11,24 %

5 B. Repitiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 5-A, a excepción de que se utilizan como materiales de partida unas cantidades equivalentes de un 5-aróil-pirrol-2-acetato de alquilo inferior y N,N-dialquilaminoalquilamina apropiados, se obtienen los siguientes productos, respectivamente:

10 5-(p-anisoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida,

5-benzoil-N-(3-dimetilaminopropil)-pirrol-2-acetamida

5-(p-clorobenzoil)-N-(4-dietilaminobutil)-1-metilpirrol-2-acetamida

15 5-(2',3',5'-tribromobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida

5-(p-etoxibenzoil)-N-(2-metiletilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida

5-(p-metiltiobenzoil)-N-(2-dimetilaminopropil)-1-metilpirrol-2-acetamida

20 5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida y

5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida.

EJEMPLO 6

25 Acido 5-(p-clorobenzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 3 horas una suspensión de 17,3 g (0,0435 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetil-3-etoxipirrol-2-acetato de etilo en 170 g de hidróxido sódico al 25 %. La suspensión se vierte sobre hielo y la solución amarilla resultante se agrega sobre hielo/ácido clorhídrico

30



1 con agitación. El sólido precipitado se recoge por filtra-  
ción, se seca al aire y se recrystaliza en acetona conteniendo  
5 10 % de agua para dar ácido 5-(p-clorobenzoil)-3-carboxi-  
1,4-dimetilpirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f.  
253-254°C.

EJEMPLO 7

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspen-  
sión de 4,0 g (0,0125 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dime-  
10 tilpirrol-2-acetato de etilo en 26 ml de hidróxido sódico  
0,5 N (0,013 moles). La solución resultante se acidula con  
ácido clorhídrico diluido y el sólido precipitado se recoge  
por filtración, se seca al aire y se recrystaliza en 2-propanol  
15 dando ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acéti-  
co en forma de sólido cristalino blanco, p.f. 178-179°C.

Análisis para  $C_{15}H_{14}ClNO_3$ :

Calculado: C, 61,76; H, 4,83; N, 4,82 %

Encontrado: C, 61,68; H, 4,96; N, 4,89 %

EJEMPLO 8

Acido 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 20 minutos una suspen-  
sión de 8,5 g (0,0284 moles) de 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-  
20 pirrol-2-acetato de etilo en 29 ml de solución de hidróxido  
sódico 1 N. La solución amarilla se diluye con agua y se agre-  
25 ga sobre ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado  
sólido, se seca a vacío y se recrystaliza en 2-propanol dan-  
do ácido 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético en forma  
de sólido blanco, p.f. 160-161°C.

Análisis para  $C_{16}H_{17}NO_3$ :

30



1

Calculado: C, 70,83; H, 6,32; N, 5,16%

Encontrado: C, 70,90; H, 6,39; N, 5,25 %.

EJEMPLO 9

Acido 5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acético

5

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspensión de 4,5 g (0,0136 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 28 ml de hidróxido sódico 0,5 N y 1 ml de etanol. Después la mezcla se vierte en hielo/ácido clorhídrico diluido. Se filtra el sólido precipitado, se seca al aire y se recristaliza en 2-propanol dando ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 129-131°C.

10

Análisis para  $C_{16}H_{16}ClNO_3$ :

Calculado: C, 62,85; H, 5,29; N, 4,58 %

15

Encontrado: C, 62,58; H, 5,40; N, 4,83 %.

EJEMPLO 10

5-(p-Clorobenzoil)-1,4- $\alpha$ -trimetilpirrol-2-acetato de etilo

20

Se disuelven 6,4 g (0,02 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo en 100 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) y se agrega a una suspensión de 0,48 g (0,02 moles) de hidruro sódico en aproximadamente 30 ml de DMSO. La mezcla se agita durante 30 minutos antes de añadir 2,84 g (0,02 moles) de yoduro de metilo. La agitación se prosigue durante 15 minutos. Después la mezcla de reacción se vierte en agua y el precipitado se separa por filtración y se recristaliza en 2-propanol dando 5-(p-clorobenzoil)-1,4, $\alpha$ -trimetilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. 88-90°C.

25

30



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

EJEMPLO 11

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1,4,α-trimetilpirrol-2-acético

Se agrega una solución etanólica de 2,9 g (0,0087 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4,α-trimetilpirrol-2-acetato de etilo sobre 17,5 ml de solución de hidróxido sódico 0,5 N y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. El etanol se evapora a vacío y la solución se vierte en ácido clorhídrico diluido. El precipitado sólido se recoge por filtración y se recristaliza en éter-ciclohexano dando ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,4,α-trimetilpirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 153-154°C.

Análisis para  $C_{16}H_{16}ClNO_3$ :

Calculado: C, 62,85; H, 5,29; N, 4,58 %

Encontrado: C, 62,74; H, 5,22; N, 4,47 %.

EJEMPLO 12

Acido (-)-5-(p-clorobenzoil)-1,α-dimetilpirrol-2-acético

Una solución de 16,5 g (0,057 moles) de ácido 5-(p-clorobenzoil)-α-metil-1-metilpirrol-2-acético racémico y 6,8 g (0,057 moles) de (+)-α-metilbencilamina en etanol al 95 % deposita cristales al permanecer en reposo. Se recoge el sólido y se recristaliza dos veces en 2-propanol dando 4,4 g de sal, p.f. 181-182°C, apartándose las aguas madres para ser utilizadas como muestra el Ejemplo 13. La sal se reparte entre éter y ácido clorhídrico 3 N. La capa etérea se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora a vacío. El residuo sólido se disuelve en éter caliente y se agrega metilciclohexano. Se deja evaporar el éter y el precipitado sólido, ácido (-)-5-(p-clorobenzoil)-1,α-dimetilpirrol-2-acético, se recoge por filtración: Rendimiento, 13 %; p.f. 106-107°C.



1

EJEMPLO 13

Acido (+)-5-(p-clorobenzoil)-1,α-dimetilpirrol-2-acético

5

10

15

20

25

Las aguas madres apartadas en el Ejemplo 12 se evaporan a sequedad. El residuo se acidula con ácido clorhídrico 3 N y el ácido precipitado se extrae con éter. La solución etérea se extrae después con solución saturada de bicarbonato sódico. Esta última se acidula con ácido clorhídrico diluido y el sólido precipitado se extrae en éter. La solución etérea se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad dando ácido 5-(p-clorobenzoil)-α-metil-1-metilpirrol-2-acético [posiblemente rico en (+)-enantiomorfo], en forma de sólido amarillo. Una muestra de 14,8 g se disuelve en etanol. A la solución se añaden 6,15 g (0,051 moles) de (-)-α-metilbencilamina. Al permanecer en reposo precipita una sal cristalina que se recoge y se recristaliza tres veces en 2-propanol para dar alrededor de 6,6 g de cristales blancos, p.f. 175-177°C. La sal se reparte entre éter y solución 3 N de ácido clorhídrico. La capa etérea se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora parcialmente a vacío y se añade metilciclohexano. Se deja evaporar el éter a la temperatura ambiente y se recoge el precipitado. Se recristaliza una vez más en la misma forma para obtener alrededor de 3,1 g (rendimiento, 21 %) de ácido (+)-5-(p-clorobenzoil)-1,α-dimetilpirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 105,5-106,5°C.

30

EJEMPLO 14

Acido 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 30 minutos, una suspensión de 3,03 g (0,01 moles) de 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-



1 pirrol-2-acetato de etilo en 11 ml de solución de hidróxido  
sódico 1 N. Se filtra la solución en caliente y se acidula  
con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado, se  
5 seca al aire y se recristaliza en 2-propanol para dar alrede-  
dor de 2,5 g (rendimiento, 91 %) de ácido 1,4-dimetil-5-(p-  
fluorbenzoil)-pirrol-2-acético en forma de sólido blanco,  
p.f. 176-178°C.

EJEMPLO 15

1,4-Dimetil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acetato de  
etilo

10 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solución  
de 15,6 g (0,072 moles) de N,N-dimetil-p-trifluormetilbenza-  
mida y 6,59 ml (0,072 moles) de POCl<sub>3</sub> en 20 ml de 1,2-dicloro-  
etano. Se añade una solución de 13,0 g (0,072 moles) de 1,4-  
15 dimetil-pirrol-2-acetato de etilo en 20 ml de 1,2-dicloroeta-  
no. La mezcla se calienta a reflujo durante 60 minutos. Se  
enfria y se añade una solución saturada de 29,7 g (0,34 mo-  
les) de acetato sódico en agua. La mezcla se calienta a re-  
flujo durante 15 minutos y se vierte en agua de hielo. La mez-  
20 cla se extrae con cloroformo y la capa orgánica se lava con  
bicarbonato sódico y salmuera, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora a  
sequedad en vacío. El residuo se recristaliza en metanol dan-  
do 12,2 g de un sólido amarillento; rendimiento, 48 %. Por  
recristalización de este material se obtiene un sólido, p.f.  
25 105-108°C.

EJEMPLO 16

30 Se repite el procedimiento anterior (para la prepara-  
ción de 1,4-dimetil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-aceta-  
to de etilo) sustituyendo la N,N-dimetil-p-trifluormetilben-  
zamida por cantidades equivalentes de N,N-dimetil-p-toluami-

16 JUN 1971



1 da y N,N-dimetil-p-fluorbenzamida. Los productos son, respec-  
tivamente, 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo,  
p.f. 88-90°, y 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-  
acetato de etilo, p.f. 87-89°.

5

EJEMPLO 17

Ester metílico de ácido 1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acé-  
tico (Reacción de Vilsmeier)

10 Se mezclan 16,2 g de dimetiltoluoilamida en 25 ml de  
tricloroetileno. Se añaden 15,4 g de oxiclорuro de fósforo  
y la mezcla se calienta a reflujo. La reacción comienza a  
60°C (exotérmica). Después de media hora de reflujo, se aña-  
de una solución de 15,3 g de éster metílico de ácido N-metil-  
pirrol-2-acético en 25 ml de tricloroetileno, dentro de 3 a  
4 minutos, y se prosigue el reflujo durante 1 hora. Después  
15 se enfría la mezcla a la temperatura ambiente y, enfriando  
con hielo (la temperatura en el interior de la vasija de reac-  
ción es como máximo 30°C), se añaden gota a gota 68 g de ace-  
tato sódico disueltos en 100 ml de agua. A continuación la  
mezcla se refluye durante un cuarto de hora. Se separa la fa-  
20 se orgánica, se lava con dos porciones de 40 ml de agua y se  
seca con sulfato sódico. Después se separa el disolvente ba-  
jo presión reducida (10 mm a 60°C). El residuo oleoso pardo  
se mezcla a continuación con 15 ml de alcohol isopropílico  
y después se enfría a -5°C. La cristalización tiene lugar du-  
25 rante la noche. Después se separan los cristales y se secan.  
Rendimiento: 16-17 g = 57-60 %.

25

EJEMPLO 18

5-p-Clorobenzoil-4-metilpirrol-2-acetato de etilo

30

Una solución de 30 g (0,18 moles) de 4-metilpirrol-2-  
acetato de etilo en 60 ml de dicloroetano se agrega a una so-

16 JUN 1954



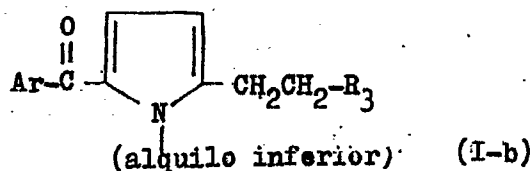
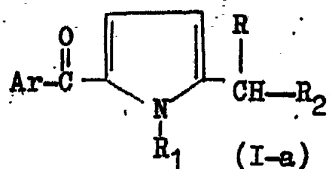
1 lución de 33 g (0,18 moles) de N,N-dimetil-p-clorobenzoilami-  
 da y 27,5 g (0,18 moles) de POCl<sub>3</sub> en 60 ml de DCE que han  
 estado refluendo durante 30 minutos. La solución combinada  
 se refluende durante 1 hora más, en cuyo momento se enfría a  
 5 la temperatura del baño de hielo y se añade lentamente una  
 solución de 100 g de acetato sódico en 180 ml de agua. La  
 mezcla se refluende durante 15 minutos, se vierte sobre agua  
 de hielo y se extrae varias veces con CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgá-  
 nicas combinadas se secan sobre sulfato magnésico y se evapo-  
 10 ran instantáneamente hasta dejar un aceite oscuro que se cris-  
 taliza en metanol dos veces dando 29,7 g (54 %) de un sólido  
 de color ante, p.f. 122-124°C.

Mediante los procedimientos anteriores, empleando can-  
 tidades equivalentes de N,N-dimetilbenzamida, N,N-dimetil-  
 15 p-toluamida y N,N-dimetil-p-anisamida en lugar de N,N-dimetil-  
 p-clorobenzamida, se obtienen respectivamente los siguientes  
 productos: 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f.  
 82-84°C; 4-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo, p.f.  
 90-93°C; 5-(p-anisoil)-4-metilpirrol-2-acetato de etilo, p.f.  
 20 63-66°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
 deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

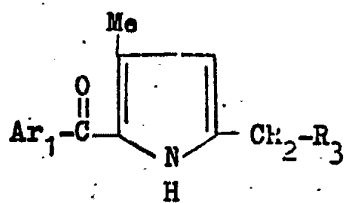
25 1. Un procedimiento para la preparación de nue-  
 vos ácidos 2-aroil-pirrol-2-carboxílicos y sus derivados de  
 fórmulas:



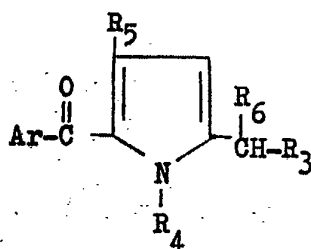


16 mm

1



(I-c)



(I-w)

5

donde

10

Ar representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monosustituído y fenilo polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, nitro, amino, ciano y metiltio;

15

Ar<sub>1</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, fenilo monosustituído y fenilo polisustituído, siendo cada sustituyente de dichos fenilos sustituidos un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior;

20

R representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

25

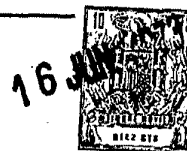
R<sub>1</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y bencilo;

R<sub>2</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH<sub>2</sub>, CONH-(alquilo inferior), CON-(alquilo inferior)<sub>2</sub>, CONH-OH y CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(alquilo inferior)<sub>2</sub>, donde n es un número entero de 2 a 4;

30

R<sub>3</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH, COO-(alquilo inferior), CONH<sub>2</sub>, CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> representa alquilo inferior;



1

R<sub>5</sub> representa alquilo inferior; y

R<sub>6</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

con la condición de que

5

(i) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitrofenilo y aminofenilo, entonces, en la fórmula (I-a), dicho R es hidrógeno, R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH y COO-(alquilo inferior); y en la fórmula (I-e), R<sub>6</sub> es hidrógeno;

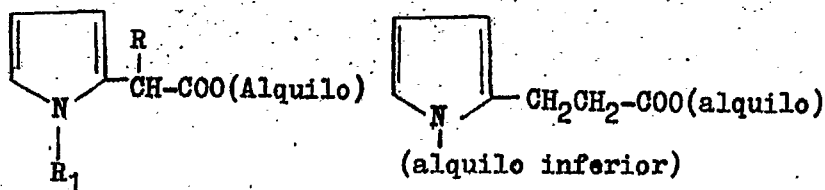
10

(ii) cuando dicho Ar es cianofenilo, entonces R<sub>1</sub> es alquilo inferior y R<sub>2</sub> es un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH y COO-(alquilo inferior); y

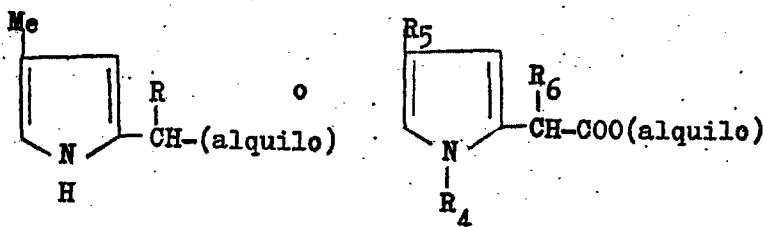
15

(iii) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces R es hidrógeno; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar compuestos de fórmula

20



25



30

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado dado anteriormente, con un compuesto de fórmula ArCO-N(R''')<sub>2</sub>, donde R''' es un radical orgánico y el átomo N junto con los dos grupos (R''')<sub>5</sub> puede ser cíclico, en presencia de un agente de condensación, preferiblemente en un disolvente inerte, para prepa-

16 JUN. 1973



1 rar compuestos de fórmulas (I-a), (I-b), (I-c) o (I-e) donde  
R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son COO(Alc) y, opcionalmente, convertir posterior-  
mente estos compuestos en otros derivados funcionales median-  
te las reacciones adecuadas.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de ácido 5-(o-metilbenzoil)-1-metilpirrol-  
2-acético, caracterizado por hidrolizar el correspondiente  
éster etílico.

10 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-  
2-acetohidroxámico, caracterizado por hacer reaccionar 5-(p-  
clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo con hidroclo-  
ruro de hidroxilamina.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de 5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoe-  
til)-1-metilpirrol-2-acetamida, caracterizado por hacer reac-  
cionar 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo  
con N,N-dietil-1,2-diaminoetano.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpi-  
rrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-cloroben-  
zoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo.

25 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metil-  
pirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-cloroben-  
zoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo.

30 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1,4-di-  
metil-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-cloroben-  
zoil)-1,4, $\alpha$ -trimetil-pirrol-2-acetato de etilo.

16 JUN 1971



1                   8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de 1,4-dimetil-5-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-p-toluoil)-  
pirrol-2-acetato de etilo, caracterizado por condensar 1,4-  
5                   dimetilpirrol-2-acetato de etilo con N,N-dimetil- $\alpha, \alpha, \alpha$ -tri-  
fluor-p-toluanida, en presencia de oxiclóruo de fósforo.

                  9. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-ace-  
tato de etilo, caracterizado por hacer reaccionar 1,4-dime-  
tilpirrol-2-acetato de etilo con N,N-dimetil-p-toluanida,  
10                  en presencia de oxiclóruo de fósforo.

                  10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-  
2-acetato de etilo, caracterizado por hacer reaccionar 1,4-  
dimetilpirrol-2-acetato de etilo con N,N-dimetil-p-fluorben-  
15                  zamida, en presencia de oxiclóruo de fósforo.

                  11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de éster metílico de ácido 1-metil-5-(p-  
toluoil)-pirrol-2-acético, caracterizado por hacer reaccio-  
nar éster metílico de ácido N-metilpirrol-2-acético con dime-  
20                  tiltoluoilamida, en presencia de oxiclóruo de fósforo.

                  12. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS-2-  
25                  AROIL-PIRROL-2-CARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS.

                  Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y cinco  
páginas mecanografiadas.

30

Madrid, 22 de enero de 1.971

BERNARDO UNGRIA

P.P.