

Int. Cl. 2: C07D/A61K



(Como Divisional de la solicitud de Patente No. 387.542)

Fe 4-7-75

**416015 416015**

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED

RESIDENCIA: Camp Hill Road, FORT WASHINGTON, Pennsylvania

ESTADOS UNIDOS

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
ACIDOS 2-AROIL-PIRROL-2-CARBOXILICOS Y SUS DE-  
RIVADOS

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 5.958 del 26.1.70

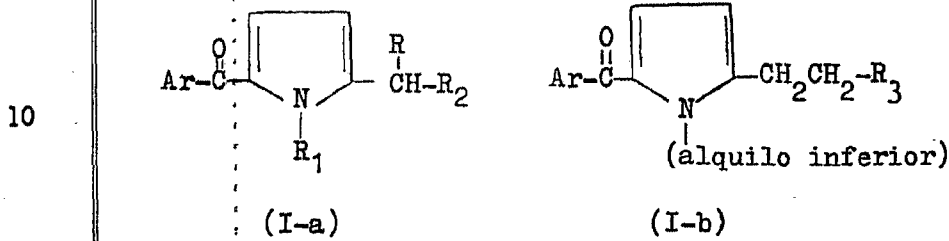
**POOR  
QUALITY**

I

416015



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, ni-  
 5            trilos, amidas y amidas sustituidas de los mismos. Estos  
 5-aroil-pirroles pueden ser representados por las siguientes  
 fórmulas:



donde

15            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 miem-  
 bro seleccionado entre el grupo formado por halógeno,  
 20            alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior,  
 nitro, amino, ciano y metiltio;

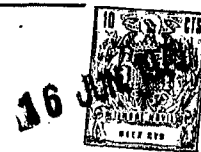
             R representa un miembro seleccionado entre el grupo  
 formado por hidrógeno y alquilo inferior;

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 for-  
 mado 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  
 30            es un número entero de 2 a 4;

416015

- 3 -



1  $R_3$  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>;

$R_4$  representa alquilo inferior;

5  $R_6$  representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

con la condición de que

(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,  $R_1$  es alquilo inferior y  $R_2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH y COO-(alquilo inferior);

(ii) cuando dicho Ar es cianofenilo, entonces  $R_1$  es alquilo inferior y  $R_2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH y COO-(alquilo inferior); y

(iii) cuando  $R_1$  es hidrógeno, entonces R es hidrógeno.

15 Las sales no tóxicas y terapéuticamente aceptables de estos ácidos, como las obtenidas a partir de bases orgánicas o inorgánicas apropiadas, también están comprendidas dentro de los límites de esta invención.

20 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.

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

30

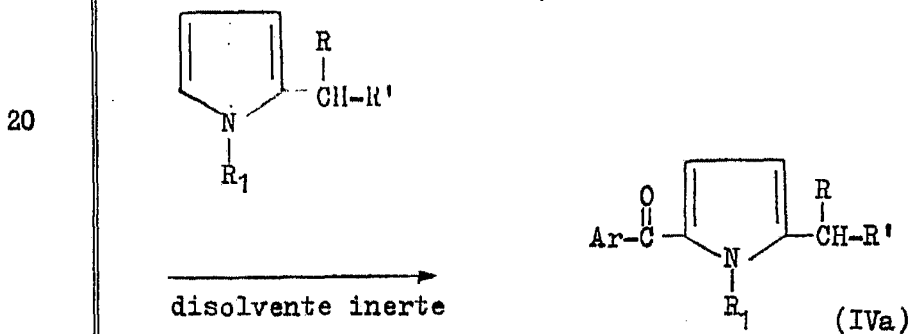
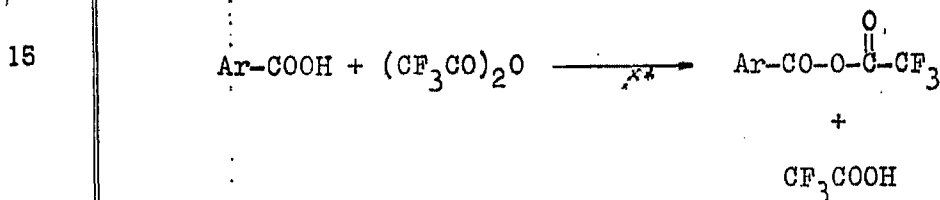
416015

- 4 -

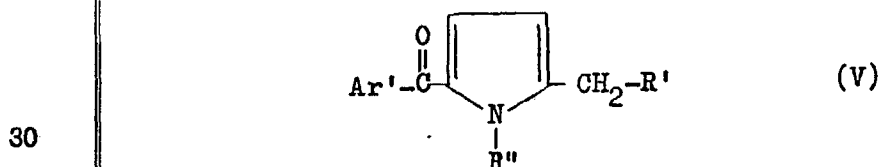


1 Los derivados de ácido aroil-pirrol-acético como los  
 5 compuestos de fórmula (I-a) pueden ser preparados  
 por aroilación de un derivado adecuado de ácido pirrol-acéti-  
 co, utilizando un anhídrido mixto aroil-trifluoracético, en  
 10 presencia de ácido trifluor-acético, preferiblemente en pre-  
 sencia de un disolvente inerte como cloroformo o cloruro de  
 metileno. Los anhídridos mixtos aroil-trifluor-acéticos se  
 preparan habitualmente por reacción de un ácido benzoico ade-  
 cuado con anhídrido trifluoracético. El derivado de ácido  
 resultante (IVa) puede ser convertido en el ácido correspon-  
 diente por hidrólisis convencional.

Esta reacción puede ser ilustrada mediante el siguien-  
 te esquema (donde R' es ciano o alcoxi(inferior)carbonilo)

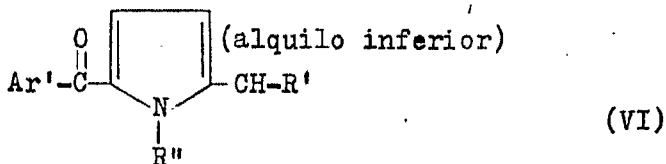


25 Alternativamente, para preparar los nitrilos, ésteres  
 y ácidos de fórmula (I-a), donde R es alquilo inferior, un  
 derivado de ácido 5-aroil-pirrol-2-acético de fórmula





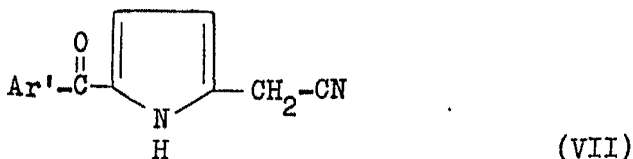
1 donde R' es el descrito anteriormente, R'' es alquilo infe-  
 5 rior o bencilo y Ar' es tienilo, 5-metiltienilo, fenilo o  
 fenilo sustituido con halógeno, alquilo inferior, trifluor-  
 metilo, metiltio, alcoxi inferior o ciano, cuyo derivado de  
 10 ácido (V) puede ser obtenido de acuerdo con el procedimiento  
 antes mencionado, es alquilado por técnicas de alquilación  
 convencionales, v.g. con un haluro de alquilo inferior co-  
 mo agente alquilante, en presencia de una base fuerte como  
 amida sódica o hidruro sódico, para dar los correspondientes  
 15 nitrilos y ésteres:



15

a partir de los cuales se obtienen los ácidos correspondien-  
 tes por hidrólisis convencional.

Los acetonitrilos de fórmula (VI), donde R'' es alqui-  
 lo inferior, también son obtenidos por N-alquilación conven-  
 20 cional de un 5-aroil-pirrol-2-acetonitrilo N-insustituído,  
 de fórmula:



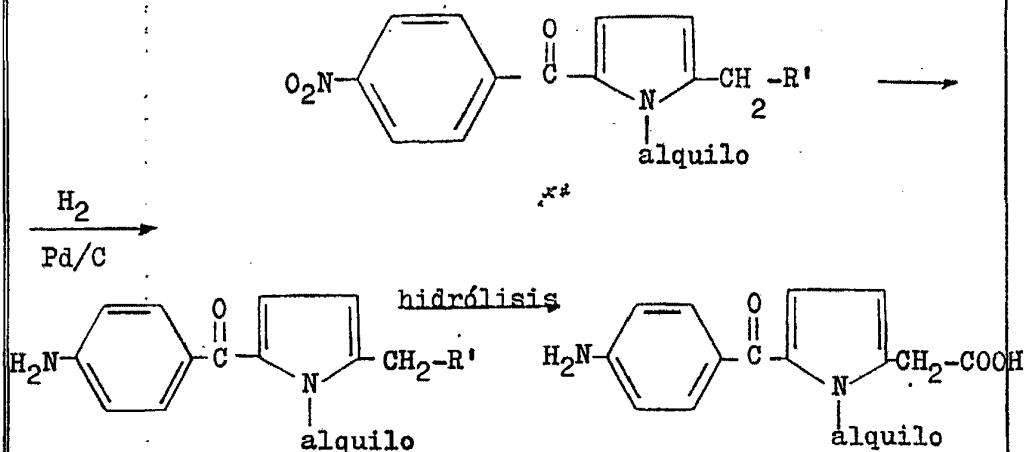
25

(que puede ser preparado inicialmente mediante la aroila-  
 ción antes mencionada, utilizando un anhídrido mixto aroil-  
 trifluoracético), seguido de C-alquilación convencional del  
 N-alquil-5-aroil-pirrol-2-acetonitrilo así obtenido, utili-  
 30 zando un haluro de alquilo inferior apropiado como agente



1 de alquilación en cada etapa. Después de la etapa de l-alqui  
 lación o de la etapa de C-alquilación, pueden obtenerse los  
 5 ácidos correspondientes por hidrólisis convencional.

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



En la secuencia de reacción anterior, la función  
 25 nitro 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-aminobenzoyl-1-alquil(inferior)-pirrol-2-acético que des-  
 pués es hidrolizado a la correspondiente forma de ácido li-  
 bre.

30 La esterificación de los ácidos de fórmula (I-a) con  
 un ligero exceso de un alcohol inferior apropiado ca los

416015

- 7 -



1 ésteres correspondientes, es decir, cuando R<sub>2</sub> es COO-(al-  
quilo inferior).

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

Las amidas primarias de fórmula (I-a) se obtienen  
fácilmente por hidrólisis parcial de los nitrilos correspon-  
dientes de fórmula (I-a). La transformación de nitrilo en  
amida se realiza por procedimientos convencionales, por  
10 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 com-  
pleta a la fase de ácido carboxílico. Las alquil(inferior)-  
15 amidas correspondientes se obtienen preferiblemente transfor-  
mando primero la función carboxílica de los ácidos de fór-  
mula (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 des-  
20 pués 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). Alterna-  
tivamente, las amidas de fórmula (I-a) pueden ser obtenidas  
25 por amoniólisis convencional de los ésteres alquílicos in-  
feriores correspondientes empleando amoniaco o, para pre-  
parar las amidas sustituidas de fórmula (I-b), empleando  
una amina apropiadamente sustituida, como por ejemplo una  
alquil(inferior)amina primaria, una alquil(inferior)amina  
30 secundaria, una amina de fórmula H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-(alquilo in-





1 Friedel-Crafts utilizando un haluro de aroilo apropiado y  
procediendo en la forma descrita al tratar de la preparaci6n  
de los compuestos de f6rmula (I-a).

5 Los compuestos de f6rmula (I-b) donde Ar es amino-  
fenilo, se obtienen preferiblemente a partir del correspon-  
diente 5-nitrobenzoil-1-(alquil inferior)pirrol-2-propiona-  
to de alquilo inferior, transformando la funci6n nitro en  
una funci6n amino de acuerdo con el esquema de reacci6n pre-  
viamente descrito para los compuestos de f6rmula (I-a), es  
10 decir, por hidrogenaci6n catalitica seguida de hidr6lisis.

Los propionatos de alquilo (IX) pueden ser prepara-  
dos tratando primero un N-alquilpirrol-2-carboxaldehido  
apropiado con un alcoxicarbonil-metilen-trifenilfosforano  
apropiado [v6ase R. Jones et al., Canad. Jour. Chem., 18,  
15 883 (1965)] y despu6s hidrogenando el 2-(1-alquil-2-pirro-  
lil)acrilato de alquilo as6 obtenido, saturando de esta for-  
ma el doble enlace de la funci6n acrilato, para dar el pro-  
pionato de alquilo deseado (IX).

Las sales correspondientes de los 6cidos de f6rmu-  
20 las (I-a y b) son obtenidas f6cilmente por tratamiento de  
los 6cidos con un ligero exceso de una cantidad equivalente  
de una base apropiada, por ejemplo un hidr6xido de metal  
alcalino o alcalino-t6rreo, v.g. hidr6xido s6dico, hidr6xi-  
do pot6sico, hidr6xido b6rico, hidr6xido c6lcico y simila-  
25 res, o con una base am6nica org6nica, v.g. una alquil(infe-  
rior)amina como etilamina, propilamina y similares u otras  
aminas como bencilamina, piperidina, pirrolidina y simila-  
res.

Los compuestos de f6rmulas (I-a y b) y las sales  
30 terap6uticamente activas de los mismos tienen propiedades

416015



1 farmacológicas útiles que los hacen adecuados para la in-  
corporación a formas farmacéuticas convencionales para su  
administración. Se ha encontrado que estos compuestos po-  
5 seen actividad anti-inflamatoria, demostrada en los ensayos  
normalizados del edema de la pata de la rata inducido por  
caolín y el granuloma causado por la bola de algodón, a  
dosis que generalmente oscilan entre 5 y 100 mg/kg de peso  
corporal.

10 En el ensayo del edema de la pata de la rata induci-  
do por caolín, se mide la capacidad de un compuesto, cuando  
se administra en una sola dosis oral, para inhibir el hin-  
chamiento de la pata de la rata inyectada con una cantidad  
normalizada (0,1 ml) de una suspensión de caolín al 10 %.  
15 Con fines comparativos, la actividad del compuesto sometido  
a ensayo se mide frente a la producida por el agente anti-  
inflamatorio conocido, la fenil-butazona. En el ensayo se  
utilizan ratas machos de la variedad Holtzman. Por ejemplo,  
en este ensayo, se encuentra que el compuesto ácido 5-(p-  
20 clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético presenta una inhibi-  
ción 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 fenilbutazona presenta una inhibición del  
30-40 % a 80 mg/kg y 50-60 % a 100 mg/kg.

25 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 teji-  
do de granuloma formado en o alrededor de una bolita de  
algodón implantada debajo de la piel en la región torácica  
30 del animal y se compara con unos controles de agua. El mé-



1 todo es descrito por Charles A. Winter y colaboradores en  
 J. Pharmacol., 141, 369 (1963). Para determinar el signifi-  
 cado de los resultados se utiliza el análisis de variación.  
 Por ejemplo, en este ensayo, el compuesto ácido 5-(p-ani-  
 5 soil)-1-metilpirrol-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 com-  
 puesto 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo pre-  
 10 senta un peso del granuloma de 98 mg aproximadamente a una  
 dosis de 100 mg/kg, en comparación con 115 mg con los con-  
 troles de agua.

En la siguiente tabla, se indica la actividad anti-  
 inflamatoria de varios compuestos de fórmulas (I-a y b. ante-  
 riores), entendiéndose que estos compuestos no se incluyen con  
 15 fines limitativos de la invención a los mismos sino solamen-  
 te para ilustrar las propiedades útiles de todos los compues-  
 tos comprendidos dentro de las fórmulas (I-a y b. anteriores).  
 incluidas las sales básicas farmacéuticamente aceptables  
 de los mismos.

20 TABLA I

Ensayo del edema de la pata inducido por caolín

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
25 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
5-(p-bromobenzoil)-do	25	42
30 5-(p-fluorbenzoil)-do	25	42



416015

1

TABLA I (continuación)

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
	25	42
5	25	44
	100	35
	25	23
	100	20
	25	38
10	50	56
	25	22
15	25	32
	100	43
	50	23
	25	37
20	25	38
	50	35
	25	25
25	25	36
	25	63
	50	43
30	100	34



1

TABLA I (continuación)

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
5		
ácido (+)-5-(p-clorobenzoil)- α-metil-1-metilpirrol-2-acé- tico	25	62
ácido (-)-5-(p-clorobenzoil)- α-metil-1-metilpirrol-2-acé- tico	25	24
ácido 5-(5-metiltenoil)-1- metilpirrol-2-acético	25	48
5-(2-tenoil)-do	25	63
10		
5-(p-trifluormetilbenzoil)-do	25	60
5-(p-metilbenzoil)-do	12,5	34
ácido 5-(p-clorobenzoil)-1- metilpirrol-2-acetohidroxa- mico	25	33
15		
5-(p-clorobenzoil)-N-(2-die- tilaminoetil)-1-metilpirrol- 2-acetamida	** 25	27

20

25

30

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 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 3,0 mg/kg y 53 % de inhibición a 9,0 mg/kg con el ácido 5-(p-clorobenzoil)-α-metil-1,4-dimetil-2-acético. Otros compuestos preferidos son los comprendidos en las fórmulas (I-a y b anteriores) donde la función Ar y Ar<sub>1</sub>

416015



1 es halofenilo, preferiblemente clorofenilo, y las funciones  
R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son COOH o COO-(alquilo inferior).

5 Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de  
fórmulas (I-a y b anteriores) y las sales de los mismos son  
valiosos para reducir la inflamación y aliviar los síntomas  
de estados reumáticos, artríticos y otros estados inflama-  
torios. Los compuestos pueden ser administrados en dosis  
terapéuticas en formulaciones farmacéuticas convencionales  
para la administración oral y parenteral, por ejemplo, ta-  
10 bletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, elixires, in-  
yectables y similares. Como resulta evidente de los métodos  
previamente descritos de formación de los compuestos de es-  
ta invención, muchos de los compuestos de fórmulas (I-a y b  
anteriores) son también útiles como intermediarios en la sín-  
15 tesis de otros compuestos del mismo tipo. Por ejemplo, los  
nitrilos y ésteres representados por las fórmulas (IV, V,  
VI y VII) son intermediarios útiles en la síntesis de los  
ácidos correspondientes. Además, los compuestos 5-nitroben-  
zoílicos de fórmulas (I-a) y (I-b) son intermediarios úti-  
20 les en el proceso de transformación a los correspondientes  
compuestos 5-aminobenzoílicos. Asimismo, los ácidos compren-  
didos por las fórmulas (I-a y b anteriores) son intermediarios  
útiles en los procesos de transformación a los ésteres,  
amidas y sales básicas correspondientes.

25 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 isó-  
meros estereoquímicos (enantiomorfos). Si se desea, la re-  
solución y aislamiento o la producción de una forma parti-  
30 cular pueden realizarse por aplicación de principios gene-

416015

- 15 -



1 rales conocidos en la técnica. Estos enantiomorfos están  
incluidos, naturalmente, dentro de los límites de esta  
invención.

5 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustra-  
tivos pero no limitativos del alcance de la presente in-  
vención.

EJEMPLO 1

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

10 Se calienta a reflujo durante 18 horas una solución  
de 2,2 g (0,0075 moles) de 1-metil-5-(p-trifluormetilben-  
zoil)-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 re-  
sultante, ácido 1-metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-  
15 2-acético, se recoge por filtración y se purifica por re-  
cristalización en isopropanol, p.f. 152-154°C.

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 %.

20

EJEMPLO 2

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

25 A una solución de metóxido sódico preparada por di-  
solución de 0,74 g (0,0322 moles) de sodio en 200 ml de me-  
tanol 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  
30 de hidrocioruro de hidroxilamina y una solución de metóxido

416015



1 sódico preparada a partir de 0,37 g de sodio en 25 ml de  
 2 metanol. El reflujo se prosigue durante 24 horas. Se añade  
 3 alrededor de 1 ml de ácido acético (para neutralizar la sal  
 4 hidroxamato sódico formada) y se enfría la solución. Se  
 5 produce la cristalización y el sólido se filtra. El sólido  
 6 se lava con cloroformo caliente y se recrystaliza en meta-  
 7 nol dando un sólido amarillo pálido, ácido 5-(p-cloroben-  
 8 zoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico, p.f. 195°C.

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

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

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

15 B. El procedimiento anterior del Ejemplo 2-A, que impli-  
 16 ca la interacción de un 5-aroil-pirrol-2-acetato de alqui-  
 17 lo inferior, preferiblemente el éster metílico, con hidro-  
 18 xilamina, puede ser seguido en la preparación de otros nue-  
 19 vos ácidos 5-aroil-pirrol-2-acetohidroxámicos de esta in-  
 20 vención (es decir, cuando  $R_2$  en la fórmula I-a es CONH-OH).  
 Así, utilizando como éster de partida una cantidad equiva-  
 lente de un 5-aroil-pirrol-2-acetato de metilo apropiado,  
 se obtienen los siguientes productos respectivamente:

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

ácido 5-(3'-bromo-4'-cloro benzoil)-1-metilpirrol-2-aceto-  
hidroxámico

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

25 ácido 5-benzoil-pirrol-2-acetohidroxámico

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

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

30 ácido 5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxá-  
mico



1 ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-bencilpirrol-2-acetonidroxámico y  
ácido 5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1-metilpirrol-2-acetohi-  
droxámico.

EJEMPLO 3

5 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-diaminoetano. La solución se refluxe durante 6,5 horas con agitación 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 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 (65 %) de 5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida en forma de pequeñas agujas amarillas, p.f. 95,0-96,0°C.

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

Calculado: C, 63,90; H, 6,97; N, 11,20 %

Encontrado: C, 64,01; H, 7,12; N, 11,24 %

25 B. Repitiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 3-A, a excepción de que se utilizan como materiales de partida unas cantidades equivalentes de un 5-arcoil-pirrol-2-acetato de alquilo inferior y N,N-dialquilaminoalquilamina apropiados, se obtienen los siguientes productos,

30

416015



1 respectivamente:

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

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

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

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

10 5-(p-etoxibenzoil)-N-(2-metiletilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida,

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

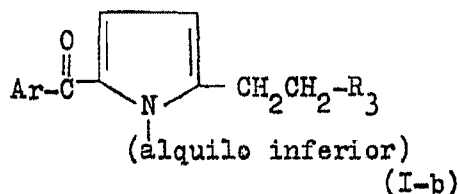
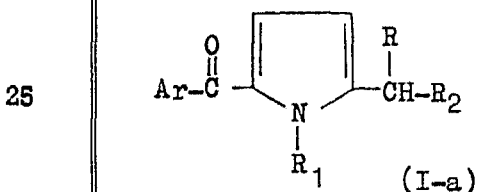
5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida y

15 5-(p-clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida.

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

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 5-aroil-pirrol-2-carboxílicos y sus derivados de fórmulas:



donde

Ar representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monosustituído y fenilo polisustituído, siendo cada susti



416015

- 9 -



1                   tuyente de dichos fenilos sustituidos un miembro se-  
leccionado entre el grupo formado por halogeno, al-  
quilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, ni-  
tro, amino, ciano y metiltio;

5                   R representa un miembro seleccionado entre el grupo for-  
mado por hidrógeno y alquilo inferior;

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

10                   R<sub>2</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo for-  
mado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH<sub>2</sub>,  
CONH(alquilo inferior), COON-(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 ;

15                   R<sub>3</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo for-  
mado 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;

20                   R<sub>6</sub> representa un miembro seleccionado entre el grupo for-  
mado por nitrógeno y alquilo inferior;

con la condición de que

25                   (i) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado entre el gru-  
po 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 gru-  
po formado por CN, COOH y COO-alquilo inferior);

(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 gru-  
po formado por COOH y COO-(alquilo inferior); y

30                   (iii) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno, entonces R es hidrógeno;

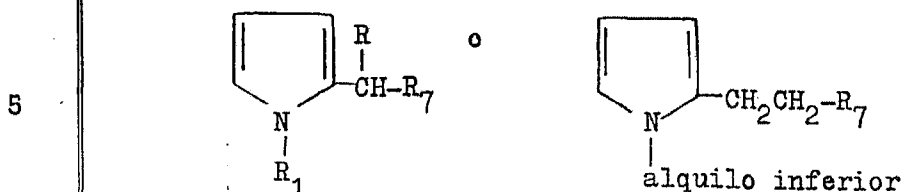


416015

- 20-



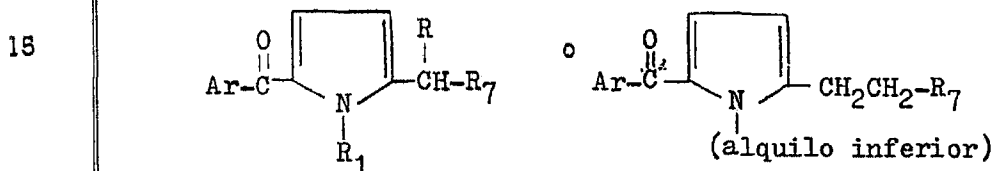
1 cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar  
compuestos de fórmula



donde  $R_7$  es ciano o alcoxi(inferior)carbonilo, con un compuesto de fórmula



en presencia de ácido trifluoroacético y preferiblemente también en presencia de un disolvente inerte, con objeto de preparar compuestos de fórmulas



donde Ar, R,  $R_1$  y  $R_7$  tiene el significado dado anteriormente y, opcionalmente, convertir posteriormente estos compuestos en otros derivados funcionales mediante las reacciones adecuadas.

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

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para 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 hidrocloreuro de hidroxilamina.

30



416015

16



1                   4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-  
ra la preparación de 5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-  
1-metilpirrol-2-acetamida, caracterizado por hacer reaccio-  
5                   nar 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo  
con N,N-dietil-1,2- di aminoetano.

5                   5. 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-  
10                   AROIL-PIRROL-2-CARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS".

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

15

Madrid, 16 de Junio de 1973  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

20

25

30