

416016

Como divisional de la solicitud de patente
No. 387.542.

416016



F-07-7-75

Int. Cl.: C07D 118/61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un ^a

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-CAR-
BOXILICOS Y SUS DERIVADOS

Prioridad: Patente Estadounidense n. 5.958 del 26.1.70

7



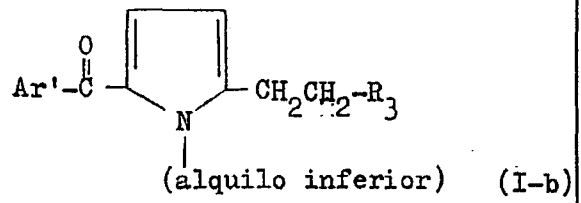
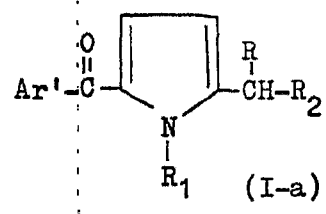
416016

1

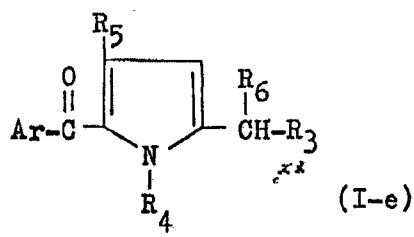
Esta invención se refiere a la preparación de nuevos 5-aróil-pirroles y, más especialmente, a ácidos 5-aróil-pirrol-alcanoicos y las correspondientes sales, ésteres, nitrilos, amidas y amidas sustituidas de los mismos. Estos 5-aróil-pirroles pueden ser representados por las siguientes fórmulas:

5

10



15



donde

20

Ar representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, tienilo, 5-metiltienilo, fenilo monosustituido y fenilo polisustituido, 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;

25

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

R₁ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y bencilo;

30

R₂ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂

416016

- 3 -



1 CONH-(alquilo inferior), CON-(alquilo inferior)₂,
 CONH-OH y CONH-(CH₂)_n-N(alquilo inferior)₂, donde n
 es un número entero de 2 a 4;

5 R₃ representa un miembro seleccionado entre el grupo
 formado por COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂,
 CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)₂;

 R₄ representa alquilo inferior;

 R₅ representa alquilo inferior; y

10 R₆ 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-e), R₆ es hidrógeno.

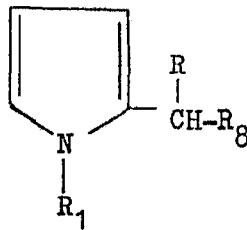
15 Las sales no tóxicas y terapéuticamente aceptables
 de estos ácidos, como las obtenidas a partir de bases orgá-
 nicas o inorgánicas apropiadas, también están comprendidas
 dentro de los límites de esta invención.

20 En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" y
 "alcoxi inferior" pueden ser hidrocarburos saturados de ca-
 dena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 6 átomos de car-
 bono aproximadamente, tales como, por ejemplo, metilo, etilo,
 propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y alquilos si-
 milares y, respectivamente, los correspondientes alcoxis co-
25 mo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.

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

30 Cuando se desea preparar compuestos en los que Ar es
 tienilo, 5-metiltienilo o trifluormetilfenilo, la aroilación
 puede efectuarse mediante una reacción de Friedel-Crafts,

1 utilizando un haluro de aroilo apropiado, preferiblemente el
5 cloruro, y un derivado de ácido pirrol-2-acético de fórmula
10 III:



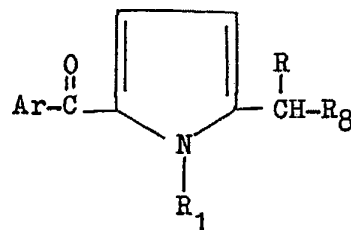
(III)

10

15

donde R_8 es ciano o alcoxi(inferior)carbonilo, en presencia
de un ácido de Lewis, preferiblemente un haluro metálico co-
mo cloruro de aluminio. Los disolventes adecuados son los
empleados típicamente en una reacción de Friedel-Crafts, co-
mo por ejemplo cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, disul-
furo de carbono, nitrobenzeno y similares. El derivado de
ácido (IV)

20



(IV)

25

30

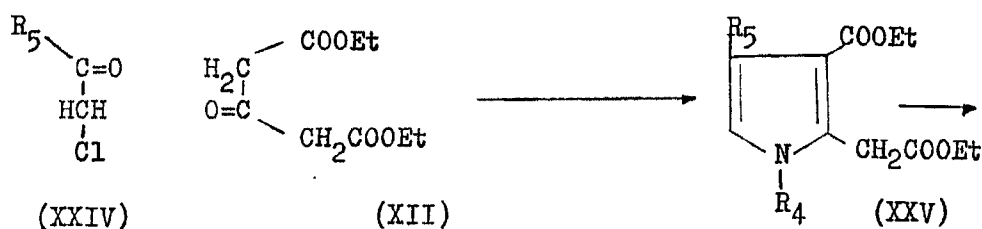
416016

- 5 -



1 así obtenido puede ser convertido después en el ácido car-
 boxílico libre correspondiente por hidrólisis convencional,
 por ejemplo calentando una solución de (IV) en metanol acuoso
 con un hidróxido de metal alcalino para formar la sal de
 5 metal alcalino del ácido y después acidulando la mezcla.

Los compuestos de fórmula (I-e), donde R_6 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 dial-
 10 quilo inferior apropiado, preferiblemente el éster dietílico
 (XII), y una alquil(inferior)amina (R_4-NH_2), preferiblemente
 en un medio acuoso. La mezcla de reacción se mantiene de pre-
 ferencia inmediatamente por debajo de $60^\circ C$ y, transcurridas
 algunas horas, la mezcla se trata con ácido clorhídrico y
 15 hielo. El pirrol de anillo cerrado así obtenido, 1-alquil-
 (inferior)-4-alquil(inferior)-3-alcoxicarbonil-pirrol-2-aceta-
 to de alquilo (XXV), es después acilado utilizando una reac-
 ción de Friedel-Crafts con un haluro de aroilo apropiado,
 preferiblemente el cloruro, de fórmula $Ar-COCl$, donde Ar es
 20 el descrito anteriormente, excepto fenilo sustituido con al-
 coxi inferior, amino, ciano y metiltio, en condiciones de
 reacción de Friedel-Crafts, para dar el correspondiente
 5-aroil-1-alquil(inferior)-4-alquil(inferior)-3-alcoxicarbo-
 nil-pirrol-2-acetato de alquilo (XXVI). El esquema de reac-
 25 ción anterior puede ser ilustrado en la forma siguiente (los
 símbolos R_4 y R_5 son los descritos anteriormente):

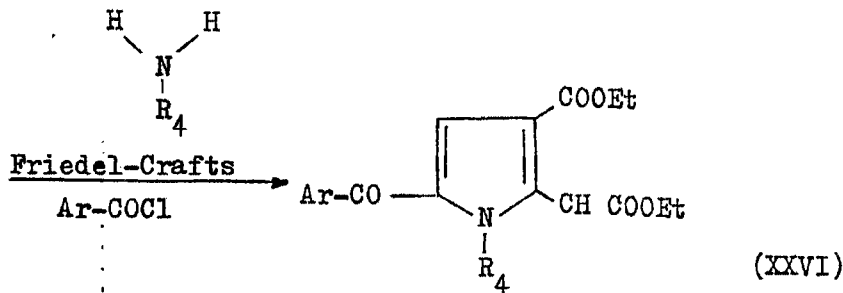


416016



1

5



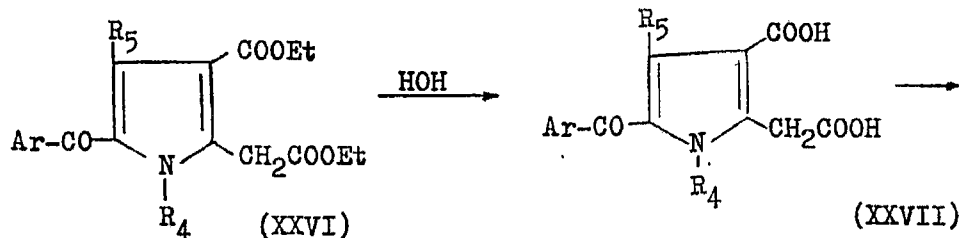
10

15

20

El producto 5-acílico (XXVI) así obtenido es hidrolizado después con álcali moderadamente concentrado, por ejemplo solución acuosa de hidróxido sódico al 25-50 %, para dar el correspondiente diácido libre (XXVII) que después es parcialmente reesterificado utilizando una solución ácida de un alcohol inferior para dar el correspondiente monoéster (XXVIII). La descarboxilación del grupo carboxi de la posición 3 se realiza después calentando este último en un disolvente orgánico básico adecuado, como quinoleína. El producto 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 inferiores para dar los ésteres alquílicos inferiores correspondientes y estos ácidos y ésteres son convertidos en las amidas correspondientes por los procedimientos convencionales, utilizando amoníaco o una alquilamina o dialquilamina apropiada. El esquema de reacción anterior puede ser ilustrado como sigue:

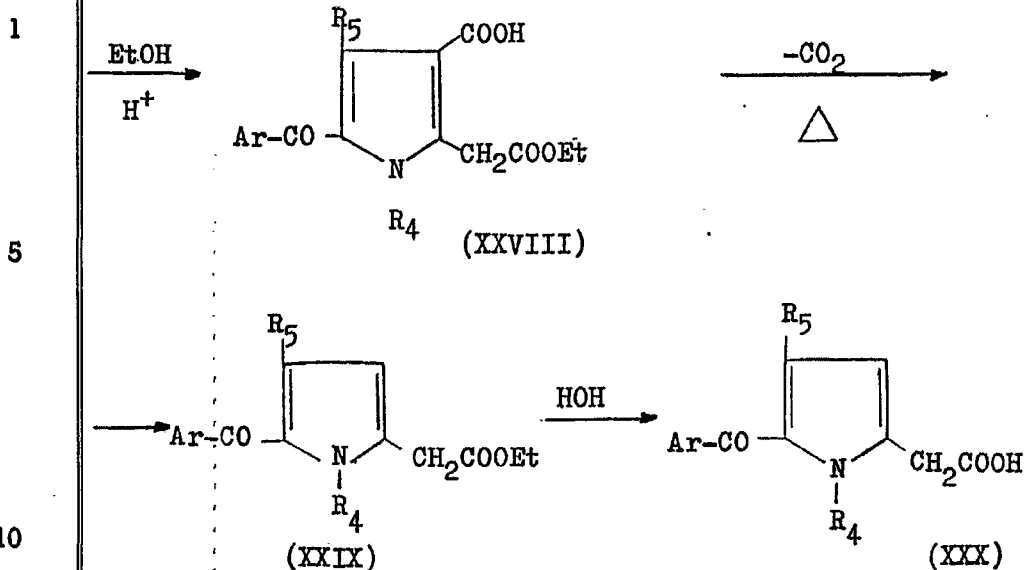
25



30

416016

- 7 -



15

Un procedimiento alternativo para la obtención de los compuestos de fórmula (I-e), donde R₆ es hidrógeno y R₄, R₅ 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-R₄-4-R₅-3-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-R₄-4-R₅-pirrol-2-acetato de alquilo inferior (XXXIII) así obtenido es después acilado con un haluro de aroilo apropiado, preferiblemente el cloruro, de fórmula 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 correspondiente forma ácida (XXXV) y procediendo en la forma descrita en relación con la

20

25

30

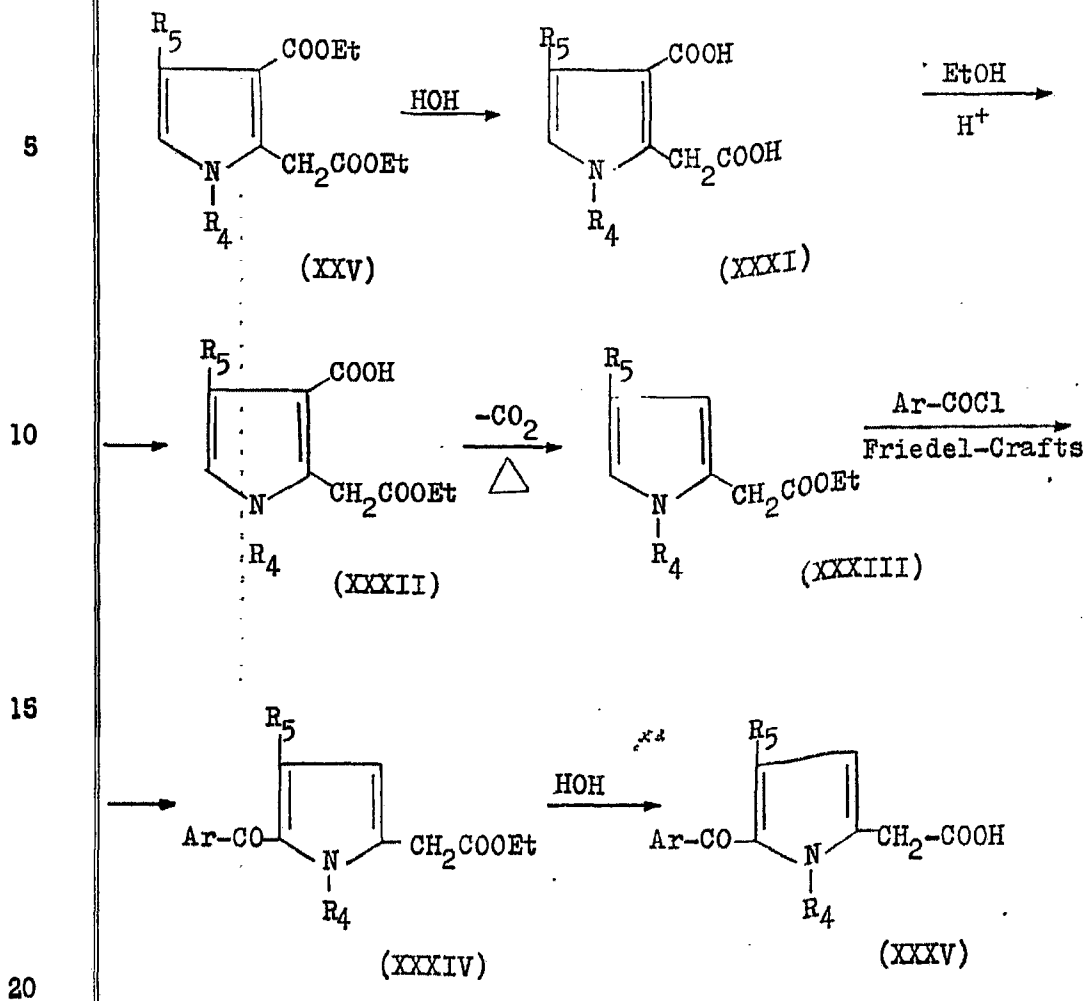
416016

- 8 -

16



1 preparación de los compuestos de fórmula (I-a) utilizando el
 método de Vilsmeier;



25 El procedimiento de preparación de 1,4-dialquil-(inferior)-3-alcoxi(inferior)carbonil-pirrol-2-acetato de alquilo inferior (XXV) y los procedimientos alternativos para la preparación de 1-R₄-4-R₅-5-aroil-pirrol-2-acetatos de alquilo inferior, ilustrados por las estructuras (XXIX) y (XXXIV) se consideran nuevos y, como tales, estos procedimientos constituyen características adicionales de esta invención.

30 La alquilación de los ésteres (XXIX) y (XXXIV) por procedimientos normales, v.g. con yoduro de alquilo inferior como agente de alquilación en presencia de una base fuerte como

416016



1 amida sódica o hidruro sódico en un disolvente orgánico ade-
cuado como sulfóxido de dimetilo, da lugar a los correspon-
dientes derivados α -alquílicos inferiores de fórmula (I-e)
a partir de los cuales se obtienen los ácidos α -alquílicos
5 inferiores correspondientes por hidrólisis convencional. Es-
tos ácidos, junto con los de fórmulas (XXX) y (XXXIV) son este-
rificados fácilmente y las amidas y las amidas sustituidas
definidas por R_3 en la fórmula (I-e) se preparan por los mé-
todos previamente descritos allí.

10 Los compuestos de fórmula (I-e), donde Ar es amino-
fenilo, se obtienen preferiblemente por reducción de los co-
rrespondientes ésteres 5-nitrobenzoílicos de fórmulas (XXIX)
y (XXXIV), incluidos los derivados α -alquílicos inferio-
res de los mismos, por el método anteriormente mostrado para
15 convertir 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 - α - R_6 -pirrol-2-acetatos de alqui-
lo inferior así obtenidos pueden ser hidrolizados a la corres-
pondiente forma de ácido libre, a partir de la cual pueden
20 obtenerse los ésteres y amidas deseados definidos por R_3
en la fórmula (I-e) por los métodos habituales previamente
descritos.

25 Las sales correspondientes de los ácidos de fórmulas
(I-a, b y e) son obtenidas fácilmente por tratamiento de los
ácidos con un ligero exceso de una cantidad equivalente de
una base apropiada, por ejemplo un hidróxido de metal alcali-
no o alcalino-térreo, v.g. hidróxido sódico, hidróxido po-
tásico, hidróxido bórico, hidróxido cálcico y similares, o
30 con una base amínica orgánica, v.g. una alquil(inferior)amina
como etilamina, propilamina y similares u otras aminas como

416016



1 bencilamina, piperidina, pirrolidina y similares.

5 Los compuestos de fórmulas (I-a, b y e) y las sales
terapéuticamente activas de los mismos tienen propiedades
farmacológicas útiles que los hacen adecuados para la incor-
poración a formas farmacéuticas convencionales para su admi-
nistración. Se ha encontrado que estos compuestos poseen ac-
tividad anti-inflamatoria, demostrada en los ensayos normaliza-
dos del edema de la pata de la rata inducido por caolín y el
granuloma causado por la bola de algodón, a dosis que general-
mente oscilan entre 5 y 100 mg/kg de peso corporal.

10 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 hinchamien-
to de la pata de la rata inyectada con una cantidad normali-
zada (0,1 ml) de una suspensión de caolín al 10 %. Con fi-
nes comparativos, la actividad del compuesto sometido a en-
sayo se mide frente a la producida por el agente anti-inflama-
torio conocido, la fenilbutazona. En el ensayo se utilizan
15 ratas machos de la variedad Holtzman. Por ejemplo, en este
ensayo, 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
25 50-60 % a 100 mg/kg.

30 En el ensayo del granuloma inducido por una bolita
de algodón, se mide la capacidad de un compuesto, administra-
do 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 al-

416016



1 godón implantada debajo de la piel en la región torácica del
 animal y se compara con unos controles de agua. El método
 es descrito por Charles A. Winter y colaboradores en J. Phar-
 macol. 141, 369 (1963). Para determinar el significado de los
 5 resultados se utiliza el análisis de variación. Por ejemplo,
 en este ensayo, el compuesto ácido 5-(p-anisoil)-1-metilpi-
 rrol-2-acético presenta un peso del granuloma de 71 mg apro-
 ximadamente, a una dosis de 25 mg/kg, en comparación con
 110 mg en los controles con agua; y el compuesto 5-(p-cloro-
 10 benzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo presenta un peso del
 granuloma de 98 mg aproximadamente a una dosis de 100mg/kg,
 en comparación con 115 mg con los controles de agua.

En la siguiente tabla, se indica la actividad anti-
 15 inflamatoria de varios compuestos de fórmulas (I-a, I-b y
 I-e), entendiéndose que estos compuestos no se incluyen con
 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, I-b y I-e) .
 20 incluidas las sales básicas farmacéuticamente aceptables de
 los mismos.

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>
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
30	5-(p-bromobenzoil)-do	25 42

416016

- 12 -



1

TABLA I (continuación)

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

416016



1

TABLA I (continuación)

	<u>Dosis (p.o.) mg/kg</u>	<u>% de inhibición (promedio de 10 ratas)</u>	
5	ácido 5-benzoil-4-metilpirrol-2-acético	100	34
	ácido (+)-5-(p-clorobenzoil)- α-metil-1-metilpirrol-2-acético	25	62
	ácido (-)-5-(p-clorobenzoil)- α-metil-1-metilpirrol-2-acético	25	24
10	ácido 5-(5-metiltenoil)-1-metilpirrol-2-acético	25	48
	5-(2-tenoil)-do	25	63
	5-(p-trifluormetilbenzoil)-do	25	60
	5-(p-metilbenzoil)-do	12,5	34
15	ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico	25	33
	5-(p-clorobenzoil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metilpirrol-2-acetamida	25	27

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 R₂ 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, I-b y I-e).

30

416016



1 donde la función Ar o Ar₁ es halofenilo, preferiblemente clo-
rofenilo y las funciones R₂ o R₃ son COOH o COO-(alquilo in-
ferior).

5 Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de
fórmulas (I-a, I-b y I-e) y las sales de los mismos son
valiosos para reducir la inflamación y aliviar los síntomas
de estados reumáticos, artríticos y otros estados inflamato-
rios. Los compuestos pueden ser administrados en dosis tera-
péuticas en formulaciones farmacéuticas convencionales para
10 la administración oral y parenteral, por ejemplo tabletas,
cápsulas, soluciones, suspensiones, elixires, inyectables y
similares. Como resulta evidente de los métodos previamente
descritos de formación de los compuestos de esta invención,
muchos de los compuestos de fórmulas (I-a, I-b y I-e) son
15 también útiles como intermediarios en la síntesis de otros
compuestos del mismo tipo. Por ejemplo, los nitrilos y éste-
res representados por las fórmulas (IV, V, VI y VII) son in-
termediarios útiles en la síntesis de los ácidos correspon-
dientes. Además los compuestos 5-nitrobenzoílicos de fórmu-
20 las (I-a) y (I-b) son intermediarios útiles en el proceso
de transformación a los correspondientes compuestos 5-amino-
benzoílicos. Asimismo, los ácidos comprendidos por las fórmu-
las (I-a, I-b y I-e) son intermediarios útiles en los pro-
cesos de transformación a los ésteres, amidas y sales básicas
25 correspondientes.

Debido a los carbonos α 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
30 y aislamiento o la producción de una forma particular pueden

416016

- 15 -

16 JUN 1978



1 realizarse por aplicación de principios generales conocidos
en la técnica. Estos enantiomorfos están incluidos, natural-
mente, dentro de los límites de esta invención.

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

EJEMPLO 1

1-(Metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo

Una solución de 20,0 g (0,15 moles) de cloruro de alu-
minio y 22,0 g (0,15 moles) de cloruro de ácido tiofen-2-car-
boxílico en 200 ml de 1,2-dicloroetano se agrega a una solución
de 18,0 g (0,15 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en
10 100 ml de 1,2-dicloroetano a 5°C, a lo largo de un periodo de
5 minutos. La mezcla se agita durante 20 minutos y después se
calienta rápidamente a reflujo durante 3 minutos. Se vierte
15 sobre hielo/ácido clorhídrico. Se separa la capa orgánica y
la solución acuosa se lava con 1,2-dicloroetano. Las solucio-
nes orgánicas combinadas se lavan consecutivamente con agua,
N,N-dimetilaminopropilamina, ácido clorhídrico diluido y sal-
muera. Después la solución se seca sobre sulfato magnésico y
20 el disolvente se evapora a vacío. El residuo cristaliza dando
alrededor de 30 g de un sólido amarillo que presenta dos man-
chas en cromatografía en capa delgada (acetato de etilo/ciclo-
hexano 1:1 en gel de sílice). El sólido se disuelve en bence-
no y se siembra con cristales de 1-metil-4-(2-tenoil)-pirrol-
25 2-acetonitrilo, que se obtienen por cristalización exhaustiva
de una remesa previa en benceno. Después de la cristaliza-
ción, el líquido que sobrenada se separa por decantación del
1-metil-4-(2-tenoil)-2-acetonitrilo precipitado y se evapora.
30 El sólido así obtenido se recrystaliza en etanol y se siembra
con cristales de 1-metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo



1 que se han obtenido por cristalización exhaustiva de una re-
mesa previa en metanol. El líquido madre procedente de la
cristalización de este último compuesto se evapora y se re-
cicla a través del mismo proceso de cristalización. Después
5 de cuatro ciclos, se obtienen alrededor de 7,35 g (21 %) de
1-metil-5-(2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo, p.f. 132-133°C.

EJEMPLO 2

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

Se calienta a reflujo durante 5 horas una suspensión
10 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 mo-
les) de solución de hidróxido sódico 1 N. Se enfría la mez-
cla y el etanol se evapora a vacío. Se añade agua y la solu-
ción se lava sucesivamente con cloruro de metileno y éter y
15 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 dan-
do el producto en forma de sólido blanco, p.f. 141-142°C.

20

Análisis para $C_{12}H_{11}NO_3S$:

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

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

EJEMPLO 3

1-Metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo

25

30

A una suspensión de 25,54 g (0,019 moles) de cloruro
de aluminio anhidro en 70 ml de 1,2-dicloroetano se añaden
30,7 g (0,019 moles) de cloruro de 5-metil-2-tenoil. La so-
lución resultante se añade gota a gota a una solución enfria-
da (0°C) de 24 g (0,02 moles) de 1-metil-pirrol-2-acetoni-
trilo. Después de la adición, la solución se agita a la tem-

416016

- 17 -



1 peratura ambiente durante 40 minutos aproximadamente y des-
pués se calienta a reflujo durante 3 minutos y se vierte so-
bre hielo acidulado con ácido clorhídrico diluido. Se sepa-
ran las dos fases. La fase orgánica se lava sucesivamente con
5 N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solu-
ción saturada de cloruro sódico. Después se seca sobre sul-
fato magnésico y se evapora el disolvente. El sólido resul-
tante, 1-metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pirrol-2-acetonitrilo,
se separa por filtración y se purifica lavando con metanol
10 frío y benceno, p.f. 118-121°C.

EJEMPLO 4

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

Se calienta a reflujo durante 15 horas una solución
de 10,5 g (0,043 moles) de 1-metil-5-(5-metil-2-tenoil)-pi-
rrrol-2-acetonitrilo, 86 ml de hidróxido sódico 1 N y 50 ml
15 de etanol al 95 % y después se enfría y se vierte sobre áci-
do 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,
20 p.f. 152-154°C.

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.

EJEMPLO 5

25 1-Metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo

Se enfría a -25°C (baño exterior) una solución de
14,4 g (0,12 moles) de 1-metil-pirrol-2-acetonitrilo y 25 g
(0,12 moles) de cloruro de p-trifluormetilbenzoilo en 120 ml
de cloruro de metileno. Después se añaden gota a gota, duran-
30 te media hora, 14 ml (0,12 moles) de cloruro estánnico. Se

416016



1 deja que la suspensión resultante alcance la temperatura am-
biente y después se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico di-
luido. Se separa la fase acuosa y se lava sucesivamente con
5 N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N y solu-
ción saturada de cloruro sódico. Se evapora el disolvente y
el producto se separa del aceite residual por cromatografía
en columna utilizando alúmina lavada al ácido. Como eluyente
se utilizan los disolventes hexano, benceno y éter. Se recoge
10 la primera fracción que contiene un compuesto que no da un
ensayo positivo de Ehrlich (en benceno). Se evapora el disol-
vente y el sólido resultante, 1-metil-5-(p-trifluormetil-
benzoil)-pirrol-2-acetonitrilo, se purifica por recristali-
zación en isopropanol, p.f. 95-97,5°C.

EJEMPLO 6

15 Acido 1-metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acético

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 hi-
20 dróxido sódico 1 N. Se evapora el etanol. El sólido amarillo
resultante se disuelve con agua y se vierte sobre ácido clor-
hídrico diluido. El precipitado blanco resultante, ácido
1-metil-5-(p-trifluormetilbenzoil)-pirrol-2-acético, se reco-
ge por filtración y se purifica por recristalización en iso-
propanol, 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 %.

EJEMPLO 7

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

A una solución de metóxido sódico preparada por diso-

416016



1 lución de 0,74 g (0,0322 moles) de sodio en 200 ml de meta-
nol 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 hi-
drocloruro de hidroxilamina. La mezcla se calienta a refluo-
5 jo durante 18 horas. El próximo reactivo se agrega después
de la forma siguiente: a la mezcla se añaden 1,03 g de hidro-
cloruro 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
10 de 1 ml de ácido acético (para neutralizar la sal hidroxama-
to 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 recristaliza en metanol dando un só-
lido amarillo pálido, ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-metil-pirrol-
15 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 %.

20 B. El procedimiento anterior del Ejemplo 7-A, que impli-
ca la interacción de un 5-aroil-pirrol-2-acetato de alquilo
inferior, preferiblemente el éster metílico, con hidroxilami-
na, puede ser seguido en la preparación de otros nuevos áci-
dos 5-aroil-pirrol-2-acetohidroxámicos de esta invención
(es decir, cuando R_2 en la fórmula I-a es CONH-OH). Así, uti-
25 lizando como éster de partida una cantidad equivalente de un
5-aroil-pirrol-2-acetato de metilo apropiado, se obtienen los
siguientes productos, respectivamente:

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

30 ácido 5-(3'-bromo-4'-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohi-
droxámico

416016



- 1 ácido 5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetohidroxámico
- ácido 5-benzoil-pirrol-2-acetohidroxámico
- ácido 5-(p-etoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxámico
- ácido 5-(3',4'-dimetoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acetohidro-
- 5 xámico
- ácido 5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetohidroxá-
- mico
- ácido 5-(p-clorobenzoil)-1-bencilpirrol-2-acetohidroxámico y
- ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetohidro-
- 10 xámico.

EJEMPLO 8

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

15 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 refluje durante 6,5 horas con

20 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

25 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

30 p.f. 95,0-96,0°C.

416016

- 21 -



1

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 %

5

B. Repitiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 8-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 apropia-
dos, se obtienen los siguientes productos, respectivamente:

10

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

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

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

15

5-(2',3',5'-tribromobenzóil)-N-(2-dietilaminoetil)-1-metil-
pirrol-2-acetamida

5-(p-etoxibenzóil)-N-(2-metiletilaminoetil)-1-metil-pirrol-
2-acetamida

5-(p-metiltiobenzóil)-N-(2-dimetilaminopropil)-1-metil-
pirrol-2-acetamida

20

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

5-(p-clorobenzóil)- α -metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-
pirrol-2-acetamida.

EJEMPLO 9

25

1,4-Dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-2-acetato de etilo

30

A una solución de 500 ml de metilamina acuosa al 25 %
se añaden 93 g (0,46 moles) de acetona-dicarboxilato de die-
tilo. A la mezcla se añaden 72 g (0,782 moles) de cloroace-
tona, a lo largo de un periodo de 10 minutos. La temperatura
se mantiene por debajo de 60°C mediante refrigeración exter-
na. Después de 2 horas, la mezcla se vierte en ácido clorhídri

416016

- 22 -



1 co/hielo. El sólido se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca al aire. Se recrystaliza en hexano dando 1,4-
dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-2-acetato de etilo en forma de
sólido blanco, p.f. 71-72°C.

5

Análisis para $C_{13}H_{19}NO_4$:

Calculado: C, 61,64; H, 7,56; N, 5,53 %

Encontrado: C, 61,64; H, 7,64; N, 5,71 %

EJEMPLO 10

5-(p-Clorobenzoil)-1,4-dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-2-aceta-
to de etilo

10

15

20

25

Una solución de 17,5 g (0,1 moles) de cloruro de p-
clorobenzoilo y 13,3 g (0,1 moles) de cloruro de aluminio en
150 ml de dicloroetano se agrega rápidamente a una solución
de 25,3 g (0,1 moles) de 1,4-dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-
2-acetato de etilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano a reflujo.
La solución se refluje durante 3,5 horas y se vierte sobre
hielo/ácido clorhídrico. Se separa la capa orgánica y la ca-
pa acuosa se lava con 1,2-dicloroetano. Las capas orgánicas
combinadas se lavan sucesivamente con éter, N,N-dimetilami-
nopropilamina, ácido clorhídrico diluído y salmuera. La solu-
ción se seca después sobre sulfato magnésico anhidro y el di-
solvente se evapora a vacío. El producto residual se crista-
liza en ciclohexano y se recrystaliza en metanol dando 5-(p-
clorobenzoil)-1,4-dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-2-acetato de
etilo en forma de sólido blanco, p.f. 91-93°C.

EJEMPLO 11

Acido 5-(p-clorobenzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acé-
tico

30

Se calienta a reflujo durante 3 horas una suspensión
de 17,3 g (0,0435 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetil-

416016

-23 -



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

EJEMPLO 12

10 5-(p-Clorobenzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de
etilo

Se calienta a reflujo una suspensión de 2,0 g de áci-
do 5-(p-clorobenzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acético
en 20 ml de cloruro de hidrógeno etanólico al 0,5 %. El sólido
se disuelve gradualmente. Transcurridos 40 minutos, preci-
15 pita un sólido cristalino blanco. Se enfría la solución y el
producto sólido, 5-(p-clorobenzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpi-
rrol-2-acetato de etilo, se filtra y se seca, p.f. 197-198°C.

EJEMPLO 13

20 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-dimetil-
pirrol-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
25 por filtración, se seca al aire y se recristaliza en 2-propa-
nol 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 %

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

416016



1

EJEMPLO 14

1,4-Dimetil-3-etoxicarbonil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato
de etilo

5

10

15

Una solución de 30,8 g de cloruro de p-toluoilo y 26,6 g (0,2 moles) de cloruro de aluminio en 250 ml de 1,2-dicloroetano se agrega a una solución a reflujo de 50,6 g (0,2 moles) de 3-etoxicarbonil-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo en 250 ml de 1,2-dicloroetano, a lo largo de 30 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante 90 minutos y se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico diluído. Se separa la solución orgánica, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se recristaliza en metanol dando 1,4-dimetil-3-etoxicarbonil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. 108-111°C.

EJEMPLO 15

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

20

25

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

Análisis para $C_{16}H_{17}NO_3$:

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

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

30

416016



1

EJEMPLO 16

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 %

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

EJEMPLO 17

15

5-(p-Clorobenzoil)-1,4, α -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, α -trimetilpirrol-2-acetato de etilo, p.f. 88-90°C.

25

EJEMPLO 18

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

30

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

416016



1 y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. El etanol
se evapora a vacío y la solución se vierte en ácido clorhídri-
co diluido. El precipitado sólido se recoge por filtración
5 y se recristaliza en éter-ciclohexano dando ácido 5-(p-cloro-
benzoil)-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 %.

10

EJEMPLO 19

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

15

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 20. La sal se
reparte entre éter y ácido clorhídrico 3 N. La capa etérea
20 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-acé-
25 tico, se recoge por filtración: Rendimiento, 13 %; p.f. 106-
107°C.

25

EJEMPLO 20

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

30

Las aguas madres apartadas en el Ejemplo 19 se evapo-
ran a sequedad. El residuo se acidula con ácido clorhídrico

416016



1 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 con éter. La solución eté-
5 rea se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y se evapora a sequedad dando ácido 5-(p-cloroben-
zoil)- 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
10 6,15 g (0,051 moles) de (-)- α -metil-bencilamina. Al perma-
necer en reposo precipita una sal cristalina que se recoge
y se recristaliza tres veces en 2-propanol para dar alrede-
dor 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.
15 La capa etérea se lava con ácido clorhídrico diluido y sal-
muera 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 re-
coge el precipitado. Se recristaliza una vez más en la misma
20 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.

EJEMPLO 21

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

25 Una solución de 3,95 g (0,025 moles) de cloruro de
p-fluorbenzoilo y 3,32 g (0,025 moles) de cloruro de aluminio
en 20 ml de 1,2-dicloroetano se agrega gota a gota a una so-
lución de 4,52 g (0,025 moles) de 1,4-dimetilpirrol-2-acetato
de etilo en 20 ml de 1,2-dicloroetano, a la temperatura am-
30 biente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y des-

416016

16 JUN 1973



1 pués se enfría y se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico di-
 luído. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con
 N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico diluido
 y una solución saturada de cloruro sódico; se seca sobre sul-
 5 fato magnésico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo
 se tritura con hexano caliente y por enfriamiento se forman
 cristales. Se obtiene alrededor de 1,9 g (rendimiento, 25 %)
 de 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acetato de etilo
 en forma de sólido blanco, p.f. 84-86°C. Por recristalización
 10 en etanol, el punto de fusión es 87-89°C.

EJEMPLO 22

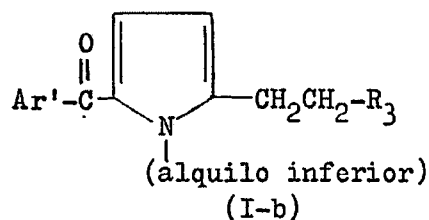
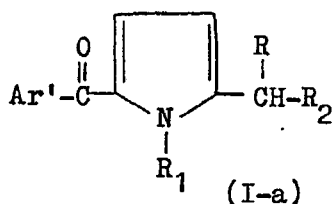
Acido 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 30 minutos, una suspen-
 sión de 3,03 g (0,01 moles) de 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-
 15 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
 seca al aire y se recristaliza en 2-propanol para dar alrede-
 20 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.

En resumen la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

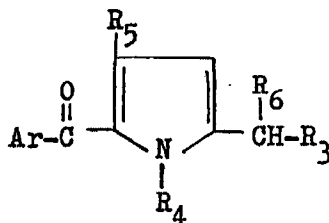
REIVINDICACIONES

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





416016



1

5

donde

10

15

20

25

30

Ar^t es tienilo, 5-metiltienilo o trifluormetilfenilo;

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 sustituídos un miembro seleccionado entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, nitro, amino, ciano y metilitio;

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

R₁ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y bencilo;

R₂ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN, COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂, CONH-(alquilo inferior), CON-(alquilo inferior)₂, CONH-OH y CONH-(CH₂)_n-N(alquilo inferior)₂, donde n es un número entero de 2 a 4;

R₃ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por COOH, COO-(alquilo inferior), CONH₂, CONH-(alquilo inferior) y CON-(alquilo inferior)₂;

R₄ representa alquilo inferior;

R₅ representa alquilo inferior; y

R₆ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

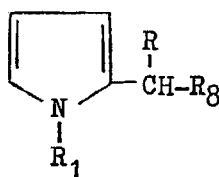
con la condición de que

416016

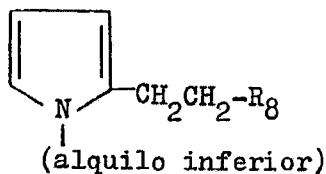


1 (i) cuando dicho Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitrofenilo y aminofenilo, entonces en la fórmula (I-e), R₆ es hidrógeno;

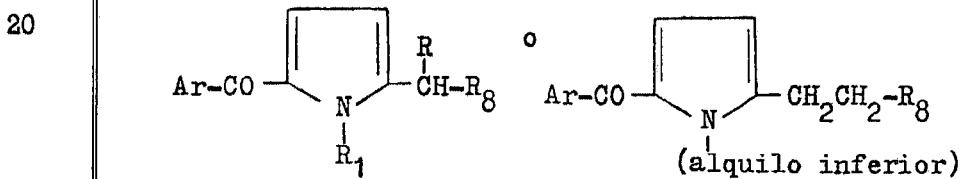
5 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



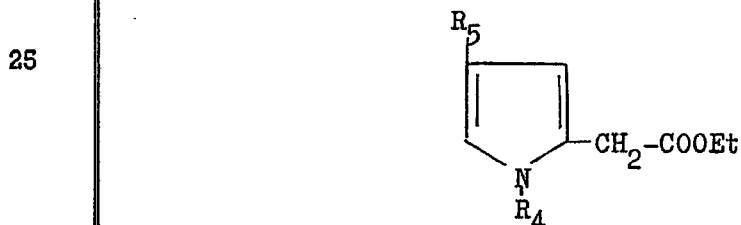
10 o un compuesto de fórmula



15 donde R₈ es ciano o alcoxi(inferior)carbonilo, con un compuesto de fórmula Ar'CO-haluro, donde Ar' es tienilo, 5-metil tienilo o trifluormetilfenilo, en presencia de un ácido de Lewis y un disolvente, para preparar compuestos de fórmulas:



o hacer reaccionar un compuesto de fórmula



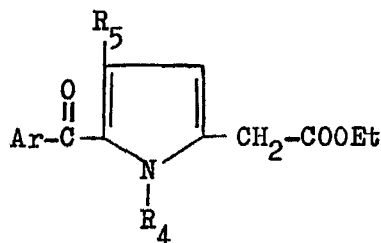
con un compuesto de fórmula Ar-CO-haluro, donde Ar es distinto de fenilo sustituido con amino, en presencia de un ácido de Lewis y un disolvente, para preparar un compuesto de fórmula

30



416016

1 mula



5

donde Ar, R₄ y R₅ son los definidos anteriormente, y, opcionalmente, convertir posteriormente estos compuestos en otros derivados funcionales mediante las reacciones adecuadas.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(metiltenoil)-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hacer reaccionar 1-metilpirrol-2-acetonitrilo con cloruro de 5-metil-2-tenoílo seguido de hidrólisis del producto al ácido libre.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(2-tenoil)-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hacer reaccionar 1-metilpirrol-2-acetonitrilo con cloruro de ácido tiofen-2-carboxílico e hidrolizar el producto al ácido libre.

20

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hacer reaccionar 1-metilpirrol-2-acetonitrilo con cloruro de p-trifluormetilbenzoilo, seguido de hidrólisis del producto al ácido libre.

25

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-clorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo.

30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-cloroben-

416016



1 zoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1,4-dimetil-2-acético, caracterizado por hidrolizar 5-(p-clorobenzoil)-1,4, α -trimetil-pirrol-2-acetato de etilo.

8. 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 ACIDOS 5-AROIL-PIRROL-2-CARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS".

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

Madrid, 16 de Junio de 1.973
BERNARDO UNGRIA
p.p.

15 *[Handwritten signature]*

20

25

30 *[Handwritten mark]*