

416017



Como divisional de la solicitud de patente No. 387.542

416017

F. 4-7-75

Int. Cl.:	C07D//A61K
-----------	------------

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

## 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-ARIL-PIRROL-2-CARBOXILICOS Y SUS DERIVADOS"

Prioridad: Patente Estadounidense n.º 5.958 del 26.1.70

III

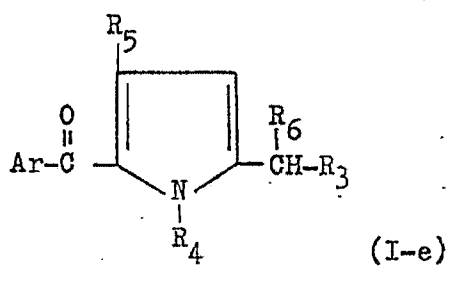


416017

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-pirroles pueden ser representados por la siguiente fórmula:

5



10

donde

15

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;

20

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>;

25

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

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 cuando Ar es nitrofenilo o aminofenilo, R<sub>6</sub> es hidrógeno.

30

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

416017

- 3 -

16 JUN 1954



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

5 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.

15 Los compuestos de fórmula (I-e) pueden prepararse mediante la siguiente secuencia de síntesis. Un compuesto 5-aroil-1-alquil(inferior)-4-alquil(inferior)-3-alcoxicarbonil-pirrol-2-acetato de alquilo (XXVI) es hidrolizado 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

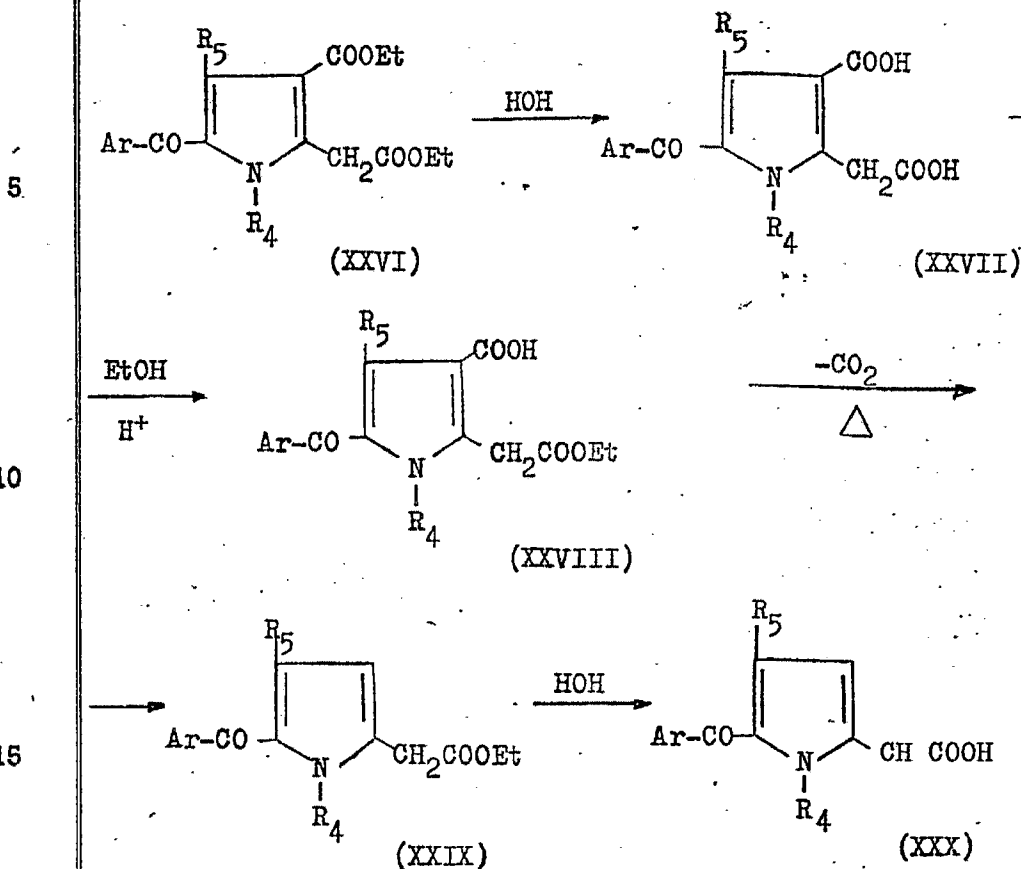
20

25

30



1 anterior puede ser ilustrado como sigue:



20 Un procedimiento alternativo para la obtención de los compuestos de fórmula (I-e), 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

25 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

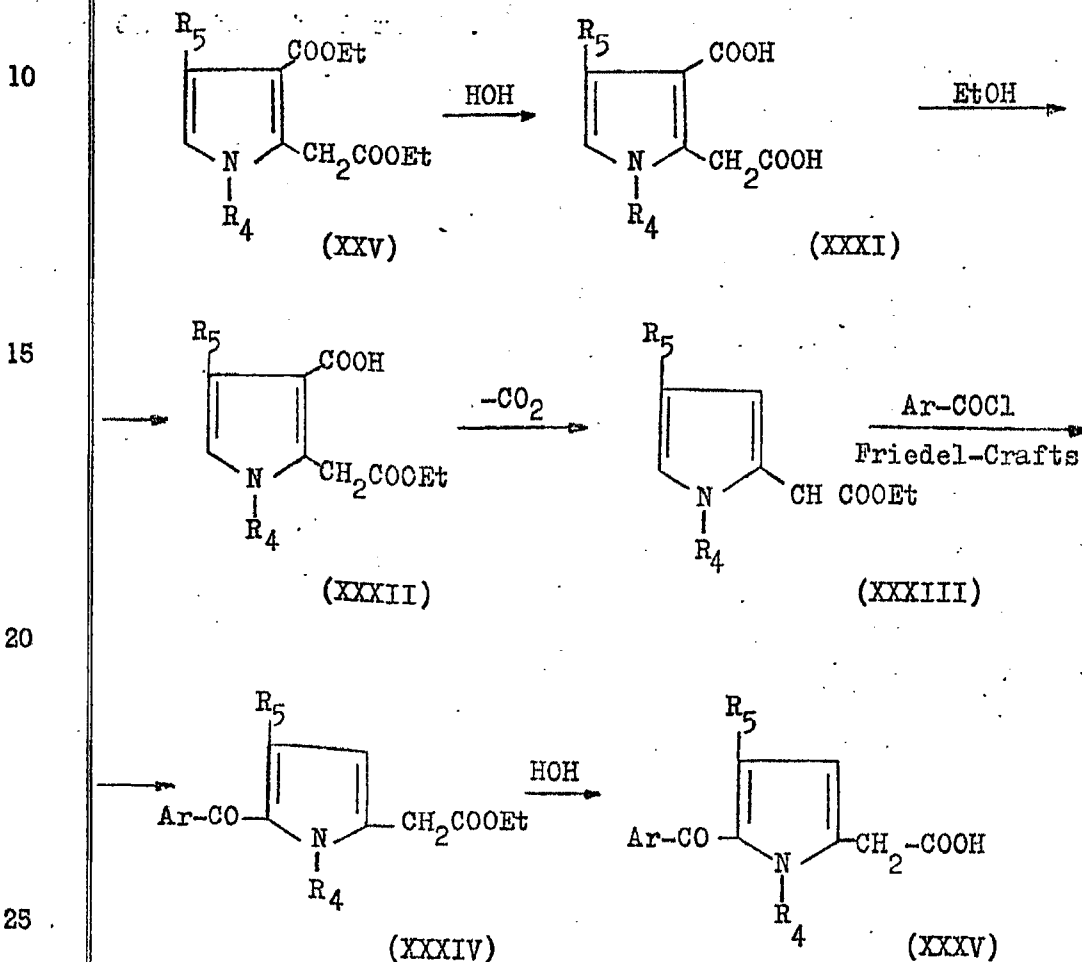
30 básico adecuado como quinoleína y el 1- $R_4$ -4- $R_5$ -pirrol-2-ace-

416017

10 JUN 1952



1 tato 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 fór-  
 5 mula (XXXIV) que a su vez puede ser hidrolizado a la corres-  
 pondiente forma ácida (XXXV) y procediendo en la forma des-  
 crita en relación con la preparación de los compuestos de  
 fórmula (I-a) utilizando el método de Vilsmeier:



25 Las sales correspondientes de los ácidos de fór-  
 mula (I-e) son obtenidas fácilmente por tratamiento de  
 30 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  
5 con una base amínica orgánica, v.g. una alquil(inferior)amina  
como etilamina, propilamina y similares u otras aminas como  
bencilamina, piperidina, pirrolidina, y similares.

Los compuestos de fórmula: (I-e), anterior y las sa-  
les terapéuticamente activas de los mismos tienen propiedades  
farmacológicas útiles que los hacen adecuados para la incor-  
10 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 gene-  
15 ralmente 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 en-  
sayo se mide frente a la producida por el agente anti-inflama-  
torio conocido, la fenilbutazona. En el ensayo se utilizan  
ratas machos de la variedad Holtzman. Por ejemplo, en este  
25 ensayo, se encuentra que el compuesto ácido 5-(p-cloroben-  
zoil)-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 fenilbutazona presenta una inhibición del 30-40 % a  
30 80 mg/kg y 50-60 % a 100 mg/kg.

416017

- 7 -



16 JUN 1963

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 teji-  
5           do de granuloma formado en o alrededor de una bolita de al-  
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.  
Pharmacol., 141, 369(1963). Para determinar el significado  
10           de los resultados se utiliza el análisis de variación. Por  
ejemplo, en este ensayo, el compuesto ácido 5-(p-anisoil)-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 compuesto 5-(p-  
15           clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo presenta un peso  
del granuloma 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 fórmula (I-e), ante-  
20           rior, 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 la fórmula (I-e) ante-  
rior, incluídas las sales básicas farmacéuticamente acep-  
25           tables de los mismos.

30

416017



1

TABLA I

Ensayo del edema de la pata inducido por caolín

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
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-etil-pirrol-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. 1948



416017

TABLA I (continuación)

	Dosis (p.o.) mg/kg	% de inhibición (promedio de 10 ratas)
5	25	25
	25	36
	25	63
10	50	43
	100	34
	25	62
15	25	24
	25	48
	25	63
	25	60
20	12,5	34
	25	33
	25	27

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 inhi-

30

416017



1 bición 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 %  
5 de inhibición a 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 compuestos preferidos son los comprendidos en la  
fórmula (I-e) anterior donde la función Ar o Ar<sub>1</sub> es halo-  
fenilo, preferiblemente clorofenilo, y las funciones R<sub>2</sub> o  
10 R<sub>3</sub> son COOH o COO-(alquilo inferior).

Como agentes anti-inflamatorios, los compuestos de  
fórmula (I-e) anterior y las sales de los mismos son  
valiosos para reducir la inflamación y aliviar los síntomas  
de estados reumáticos, artríticos y otros estados inflama-  
15 torios. Los compuestos pueden ser administrados en do-  
sis terapéuticas en formulaciones farmacéuticas convencio-  
nales para la administración oral y parenteral, por ejem-  
plo tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, elixires,  
inyectables y similares. Como resulta evidente de los mé-  
20 todos previamente descritos de formación de los compuestos  
de esta invención, muchos de los compuestos de fórmula  
(I-e) anterior son también útiles como intermediarios  
en la síntesis de otros compuestos del mismo tipo. Por  
ejemplo, los nitrilos y ésteres representados por las fór-  
25 mulas (IV, V, VI y VII) son intermediarios útiles en la  
síntesis de los ácidos correspondientes. Además, los com-  
puestos 5-nitrobenzoílicos de fórmulas (I-a) y (I-b) son in-  
termediarios útiles en el proceso de transformación a los  
correspondientes compuestos 5-aminobenzoílicos. Asimismo,

30

416017

- 11 -



1 los ácidos comprendidos por la fórmula (I-e) anterior  
son intermediarios útiles en los procesos 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 fórmula (I-e) anterior, 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  
10 en la técnica. Estos enantiomorfos están incluidos, natural-  
mente, dentro de los límites de esta invención.

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustra-  
tivos pero no limitativos del alcance de la presente inven-  
ción.

15

EJEMPLO 1

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

Se calienta bajo nitrógeno a 210-230°C, durante  
2 horas, una muestra de 9,0 g (0,0255 moles) de 5-(p-cloro-  
benzoil)-3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo. Se  
20 desprende un gas. El residuo se destila molecularmente en  
un sublimador a 195°C, 0,05 mm de Hg. El sublimado se re-  
cristaliza en ciclohexano dando 5-(p-clorobenzoil)-1,4-di-  
metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco,  
p.f. 107-109°C.

25

EJEMPLO 2

Acido 3-carboxi-1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético

Se calienta a una temperatura inmediatamente inferior  
a la de reflujo, durante 3 horas, una suspensión de 54 g  
(0,145 moles) de 1,4-dimetil-3-etoxicarbonil-5-(p-toluoil)-  
30 pirrol-2-acetato de etilo en 500 g de hidróxido sódico al

416017

- 12 -



1 25 %. La suspensión amarilla se vierte después sobre hie-  
lo/ácido clorhídrico y el sólido precipitado se recoge, se  
seca al aire y se recrystaliza en acetona/agua dando ácido  
3-carboxi-1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético en for-  
5 ma de sólido blanco, p.f. 229-230°C.

Análisis para  $C_{17}H_{17}NO_5$ :

Calculado: C, 64,75; H, 5,43; N, 4,44 %

Encontrado: C, 64,86; H, 5,53; N, 4,47 %

### EJEMPLO 3

10 3-Carboxi-1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de  
etilo

15 Se calienta a reflujo durante 45 minutos una solu-  
ción de 37 g (0,118 moles) de ácido 3-carboxi-1,4-dimetil-  
5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético en 370 ml de etanol conte-  
niendo 1,8 g de cloruro de hidrógeno seco. Se enfría la so-  
lución y se recoge el sólido que precipita, 3-carboxi-1,4-  
dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo, p.f.  
200-202°C.

### EJEMPLO 4

20 1,4-Dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo

25 Se calienta bajo nitrógeno durante 6 horas, a  
200°C y después durante 30 minutos a 220°C, una solución  
de 33,0 g (0,096 moles) de 3-carboxi-1,4-dimetil-5-(p-  
toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo en 200 ml de quinoleína  
con 0,1 g de cromito de cobre agregado. La quinoleína se  
separa por destilación a vacío. El residuo se disuelve en  
éter y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico diluido,  
hidróxido sódico diluido y salmuera; se seca sobre sulfato  
30 magnésico y el disolvente se evapora a vacío dando un resi-  
duo oleoso pardo que cristaliza. Se recrystaliza en meta-

416017

- 13 -



1        nol, se sublima a 150°C (0,025 mm de Hg) y se recristaliza  
en hexano dando 1,4-dimetil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato  
de etilo, en forma de sólido blanco, p.f. 90-93°C.

EJEMPLO 5

5                Se calienta a reflujo durante 20 minutos una sus-  
pensión de 8,5 g (0,0284 moles) de 1,4-dimetil-5-(p-to-  
luoil)-pirrol-2-acetato de etilo en 29 ml de solución de  
hidróxido sódico 1 N. La solución amarilla se diluye con  
10        agua y se agrega sobre ácido clorhídrico diluido. Se re-  
coge el precipitado sólido, se seca a vacío y se recrista-  
liza 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 %

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

EJEMPLO 6

3-Etoxicarbonil-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

Una solución de 900 ml de metilamina acuosa al 25 %  
se enfría en un baño de hielo y se añaden 101 g (0,5 moles)  
20        de acetona-dicarboxilato de dietilo. A la mezcla se agregan  
110 g de la mezcla de 1-cloro-2-butazona obtenida en el  
Ejemplo 5. Se aplica una refrigeración intermitente para  
mantener la temperatura por debajo de 60°C. La mezcla se  
agita durante 1 hora y se vierte en hielo/ácido clorhídrico.  
25        El producto cristalino se recoge por filtración y se recrís-  
taliza en metanol dando 3--etoxicarbonil-4-etil-1-metil-  
pirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f.  
65-67°C.

30

416017

- 14 -



EJEMPLO 7

(5-p-Clorobenzoil)-3-etoxi carbonil-4-etil-1-metilpirrol-2-  
acetato de etilo

Una solución de 13,8 g (0,0788 moles) de cloruro de p-clorobenzoil y 10,5 g (0,0788 moles) de cloruro de aluminio en 120 ml de 1,2-dicloroetano se agrega a una solución a reflujo de 21,8 g (0,0788 moles) de 3-etoxicarbonil-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas y se agita a la temperatura ambiente durante 10 horas más. Después se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se lava con 1,2-dicloroetano. Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua, N,N-dimetilaminopropilamina, ácido clorhídrico diluido y salmuera. Después se seca la solución sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a vacío. El residuo oleoso rojo residual cristaliza al dejarlo en reposo. Se recristaliza dos veces en metanol dando (5-p-clorobenzoil)-3-etoxicarbonil-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. 72-74°C.

EJEMPLO 8

Acido 3-carboxi-5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-  
2-acético

Se calienta a reflujo durante 3 horas una suspensión de 18,2 g (0,044 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-3-etoxicarbonil-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 170 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 25 %. Se enfría, se diluye con agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El sólido precipitado se recoge por filtración y se seca al aire. Se recristaliza en acetona-agua dando

416017

- 15 -



1 ácido 3-carboxi-5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-  
acético, p.f. 211-212,5°C.

EJEMPLO 9

3-Carboxi-5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato  
5 de etilo

Se calienta a reflujo durante 45 minutos una solu-  
ción de 13,8 g (0,0375 moles) de ácido 3-carboxi-5-(p-cloro-  
benzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acético en 140 ml de cloruro  
de hidrógeno etanólico al 0,5 %. Después de enfriar, se re-  
10 coge el sólido precipitado. Se obtiene una segunda cosecha  
por evaporación parcial del disolvente, se recristaliza en  
etanol y se combina con la primera cosecha dando 3-carboxi-  
5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo,  
p.f. 185-186°C.

15 EJEMPLO 10

5-(p-Clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

Se calienta a 200-210°C, bajo nitrógeno, durante  
90 minutos, una muestra de 13,7 g (0,035 moles) de 3-carbo-  
xi-5-(p-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de eti-  
20 lo. El aceite resultante se destila molecularmente a 185°C  
y 0,1 mm de presión para dar un sólido que se recristaliza  
en ciclohexano y después en metanol dando 5-(p-clorobenzoil)-  
4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido  
blanco, p.f. 73-75°C.

25 EJEMPLO 11

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

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspen-  
sión 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  
30 0,5 N y 1 ml de etanol. Después la mezcla se vierte en



416017

1 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-metil-pirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 129-131°C.

5 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 12

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

10 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.

EJEMPLO 13

Acido 5-(p-clorobenzoil)-1,4, $\alpha$ -trimetilpirrol-2-acético

25 Se agrega una solución etanólica de 2,9 g (0,0087 moles) de 5-(p-clorobenzoil)-1,4, $\alpha$ -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, $\alpha$ -trimetilpirrol-2-acético en 30

416017

- 17 -



1 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 %.

5

EJEMPLO 14

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 en el Ejemplo 15. 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.

15

20

EJEMPLO 15

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

Las aguas madres apartadas en el Ejemplo 14 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

25

30



416017

1 magnésico anhidro y se evapora a sequedad dando ácido 5-(p-  
clorobenzoil)- $\alpha$ -metil-1-metilpirrol-2-acético [posiblemente  
rico en (+)-anantiomorfo], en forma de sólido amarillo.  
Una muestra de 14,8 g se disuelve en etanol. A la solución  
5 se añaden 6,15 g (0,051 moles) de (-)- $\alpha$ -metilbencilamina.  
Al permanecer en reposo precipita una sal cristalina que se  
recoge y se recrystaliza 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 clor-  
10 hídrico. La capa etérea se lava con ácido clorhídrico diluí-  
do y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disol-  
vente se evapora parcialmente a vacío y se añade metilci-  
clohexano. Se deja evaporar el éter a la temperatura ambiente  
y se recoge el precipitado. Se recrystaliza una vez más en  
15 la misma forma para obtener alrededor de 3,1 g (rendimien-  
to, 21 %) de ácido (+)-5-(p-clorobenzoil)-1, $\alpha$ -dimetilpirrol-  
2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 105,5-106,5°C.

EJEMPLO 16

Acido 3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acético

20 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de  
176 g (0,7 moles) de 1,4 -dimetil-3-etoxicarbonilpirrol-  
2-acetato de etilo y 1760 ml de solución de hidróxido sódico  
al 25 % y después se enfría y se acidula con ácido clor-  
hídrico diluído. El sólido precipitado se filtra y se seca  
25 al aire. Se obtienen 130 g (rendimiento, 98 %) de ácido  
3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acético en forma de sólido  
gris, p.f. 220-222°C.

EJEMPLO 17

3-Carboxi-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo

30 Se calienta a reflujo durante 45 minutos una solución



416017

1 de 130 g (0,66 moles) de ácido 3-carboxi-1,4-dimetilpirrol-  
2-acético en 1300 ml de cloruro de hidrógeno etanólico al  
0,5 % y después se filtra en caliente. Por enfriamiento del  
filtrado precipita un sólido blanco, 3-carboxi-1,4-dimetil-  
5 pirrol-2-acetato de etilo, p.f. 182-185°C.

EJEMPLO 18

1,4-Dimetilpirrol-2-acetato de etilo

Una muestra de 70,0 g (0,31 moles) de 3-carboxi-1,4-  
dimetilpirrol-2-acetato de etilo se calienta bajo nitrógeno  
10 a 190-210°C hasta que cesa el desprendimiento de gas. El lí-  
quido amarillo resultante se destila a 82-90°C y 0,25 mm  
dando alrededor de 41 g (rendimiento, 73 %) de un líquido  
inoloro transparente, 1,4-dimetilpirrol-2-acetato de eti-  
lo.

EJEMPLO 19

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

15 Se calienta a reflujo durante 30 minutos, una suspen-  
sión de 3,03 g (0,01 moles) de 1,4-dimetil-5-(p-fluorben-  
20 zoil)-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 pre-  
cipitado, se seca al aire y se recristaliza en 2-propanol  
para dar alrededor de 2,5 g (rendimiento, 91 %) de ácido  
25 1,4-dimetil-5-(p-fluorbenzoil)-pirrol-2-acético en forma  
de sólido blanco, p.f. 176-178°C.

EJEMPLO 20

Acido 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético

30 Una suspensión de 136 g (0,65 moles) de 3-metoxicar-  
bonil-4-metilpirrol-2-acetato de metilo [Treibs y Hinter-



16 JUN 1973

416017

1 meier, Ber., 87, 1167 (1959)] en 1360 ml de hidróxido sódico al 25 % se calienta en baño de vapor durante 2½ horas. Se vierte en hielo/ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado y se seca al aire dando 108 g (rendimiento, 87 %) de ácido 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético, p.f. 188-190°C (desc.).

EJEMPLO 21

3-Carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo

Se agitan a la temperatura ambiente durante 2 horas 10 107 g (0,57 moles) de ácido 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acético en 1 litro de ácido clorhídrico etanólico al 1 %. Se recoge el precipitado. Se obtiene una segunda cosecha del filtrado por evaporación parcial. El rendimiento total de 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo es 107 g 15 (89 %), p.f. 173-175° (desc.).

EJEMPLO 22

4-Metilpirrol-2-acetato de etilo

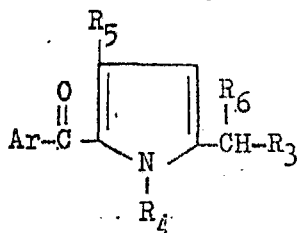
La muestra de 3-carboxi-4-metilpirrol-2-acetato de etilo se calienta durante 5½ horas a 220-240° bajo nitrógeno. El residuo oleoso se destila a vacío dando 65,7 g 20 de 4-metilpirrol-2-acetato de etilo (rendimiento, 78 %), p.e. 195-200°C a 1 mm de Hg.

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

25

REIVINDICACIONES

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



(I-e)

30



416017

1

donde

5

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

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;

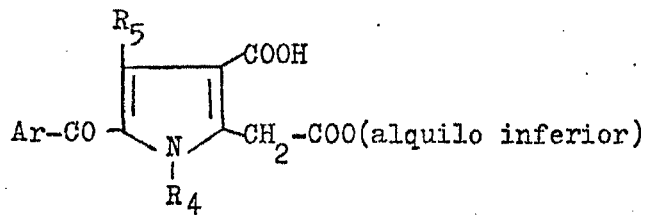
R<sub>5</sub> representa alquilo inferior; y

15

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

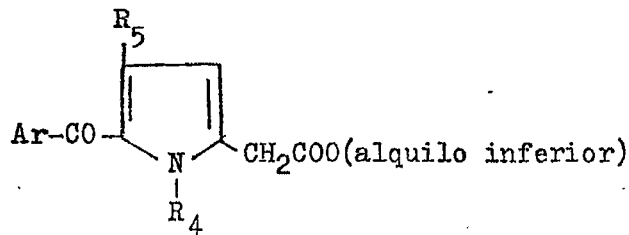
con la condición de que cuando Ar es nitrofenilo o aminfenilo, R<sub>6</sub> es hidrógeno; cuyo procedimiento está caracterizado por descarboxilar un compuesto de fórmula

20



calentándolo en un disolvente orgánico básico adecuado, para preparar un compuesto de fórmula

25



donde Ar, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos anteriormente y, opcionalmente, convertir posteriormente estos compuestos en otros de-

30

416017

- 22 -



1 rivados funcionales mediante las reacciones adecuadas.

2. 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.

3. 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-clorobenzoil)-4-etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo.

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

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

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

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

30