

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	424.717	
	28-3-74	

P.-57.146

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
346.005	29-3-73	EE.UU.

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07C, D // A61K	

④④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CARBOXAMIDAS Y TIOCARBOXAMIDAS"

④① SOLICITANTE (S)
STERLING DRUG INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América.

④② INVENTOR (ES)
MALCOLM RICE BELL y RUDOLF OESTERLIN

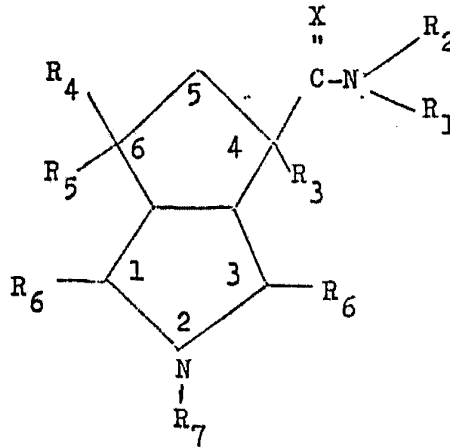
④③ TITULAR (ES)

④④ REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.-57146

Esta invención se relaciona con las 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[g]pirrol-4-carboxamidas y 4-tiocarboxamidas, que son útiles como agentes contra secreción y contra úlceras y que tienen la fórmula I:

5



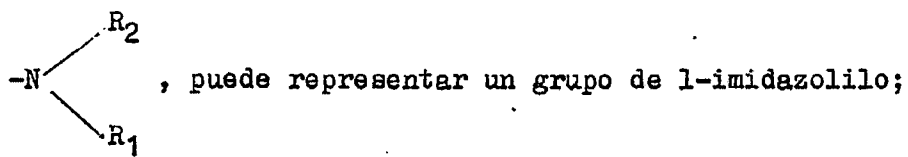
I

10

15

en donde X es O ó S; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidil-alquilo inferior ó 1-piperidil-alquilo inferior; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; ó el grupo

20



25

cada uno de R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno o metilo; cada grupo de R₆ es igual o diferente y es hidrógeno, formilo (CHO), fenil-alquilo inferior, hidroximetilo-alcoximetilo inferior, carboxi, carbo-alcoxi inferior ó alquilo inferior; y R₇ es hidrógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, di-alquilamino in-

30

5 ferior, -alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pi-
rrolidil-alquilo inferior, 1-piperidil-alquilo inferior,
carb-alcoxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo in-
ferior, carboxamido-alquilo inferior, tiocarboxamido-alqui-
lo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxial-
quilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, ci-
cloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, 2- ó 3-piridilo,
fenilo, fenil-alquilo inferior, tionilo, 9-acridinilo, 4-
10 -(2,1,3-benzotiazolilo), 2-benzotiazolilo, 3-carbazolilo,
2-benzoxazolilo, 2- ó 6-purinilo, 2-pirazinilo, 4-pirimi-
dinilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 2- ó 6-pirimidinilo,
2-bencimidazolilo, 2-benzotiazolilo, 3-triazinilo, 5-, 6-
ó 7-indazolilo, 5-isoquinolilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiaz-
lilo, 5-tetrazolilo, 2-tiazolinilo, 3-(1,2,4-triazinilo),
15 3-(1,2,4-triazolilo), ó alquilenos inferiores divalentes, que
tiene sus valencias en átomos de carbono diferentes y que
une entre sí dos de las mitades de 2,4;5,6-tetrahidrociclo-
penta[c]pirrol y en donde los grupos de fenilo o de feni-
lo-alquilo inferior pueden además substituirse en el nú-
20 cleo de fenilo mediante un solo metilendioxi o de uno a
tres miembros del grupo que consiste de alquilo inferior,
alcoxi inferior, halógeno, (incluyendo flúor, bromo y clo-
ro), hidroxialcoxi inferior, alcanoilamino inferior, ami-
no, di-alquilamino inferior, ácido carboxílico, carboxami-
do, carbo-alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, alquil-
25 sulfínico inferior, alquilsulfónico inferior, nitro y sul-
famoilo.

Los compuestos particularmente preferidos dentro
del alcance de la fórmula I son aquellos en donde X es O;
30 R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno; cada uno de R₃, R₄, R₅ y R₆

es metilo; y R₇ es alquilo inferior o fenilo.

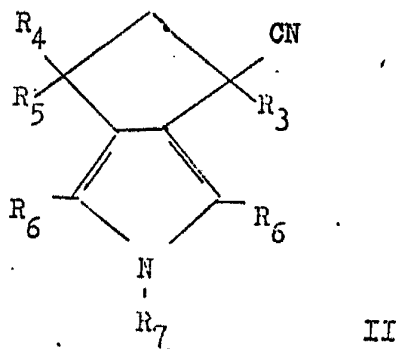
Tal y como se usan en la presente, los términos "alquilo inferior" y "alooxi inferior" significan radicales alifáticos monovalentes saturados, incluyendo radicales de cadena recta o de cadena ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, tal y como se ilustra, pero no queda limitado por ejemplo, mediante metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y semejantes.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" significa los grupos carbocíclicos saturados que contienen de tres a seis átomos de carbono en el anillo y que tienen un total de cinco a diez átomos de carbono, como se ilustra, pero no queda limitado a ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo y ciclohexilo.

Como se usan en la presente, los términos "alqueno inferior" y "alquilo inferior" significan radicales alifáticos monovalentes de tres a seis átomos de carbono que contienen por lo menos un enlace doble o triple y que son de cadena recta o de cadena ramificada como se ilustra, pero que no quedan limitados a 1-(2-propenilo), 1-(1-propenilo), 1-(3-metil-2-propenilo), 1-(1,3-dimetil-2-propenilo), 1-(2-hexenilo), 1-(2-propinilo) y 1-(2-butenilo).

Como se usa en la presente, el término "alqueno inferior", significa radicales alifáticos divalentes, que incluyen los radicales de cadena recta o de cadena ramificada de dos a ocho átomos de carbono, y que tienen sus valencias en átomos de carbono diferentes, tal y como se ilustra, pero no queda limitado a 1,2-etileno, 1,4-butileno, 1,6-hexileno, 3-metil-1,5-pentileno y 1,8-octileno.

Los compuestos de la Fórmula I en donde X es O;
R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno; y R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen
los significados anteriormente dados, excepto que R₆ no in-
cluye hidroximetilo, se preparan mediante hidrólisis, ba-
5 jo condiciones ácidas básicas o neutrales, de los 2,4,5,6-
-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilos correspon-
dientes que tienen la Fórmula II:



en donde R₃, R₄, R₅ y R₆ tienen los significados anterior-
mente dados, excepto que R₆ no incluye hidroximetilo, y
20 R₇, además de los significados anteriormente dados, repre-
senta ciano-alquilo inferior. La hidrólisis bajo condicio-
nes básicas se efectúa ventajosamente calentando una solu-
ción del nitrilo de la Fórmula II en un solvente orgánico
inerte, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, que con-
25 tiene un exceso molar de un hidróxido de metal alcalino.
La hidrólisis en un medio neutral, se lleva a cabo venta-
josamente, usando el procedimiento de Bennett y otros,
Diario de la Sociedad Americana Química 95, 3030-1 (1973)
en donde se usa un complejo de metal de fosfina terciaria-
30 -hidroxi plano no iónico, como un catalizador. La hidróli-

sis en un medio ácido se lleva a cabo calentando una solución de nitrilo en un ácido mineral, por ejemplo ácido fosfórico, ácido polifosfórico, o ácido sulfúrico acuoso a temperatura de 0°C., alrededor de 70°C. Durante la reacción, el grupo de nitrilo en los compuestos de la Fórmula II en donde R₇ es ciano-alquilo inferior se hidroliza simultáneamente con el grupo de nitrilo fijado en la posición 4 del 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol para de esta manera producir los compuestos de la Fórmula I en donde R₇ es carboxamido-alquilo inferior, y el procedimiento anteriormente descrito constituye un método preferido para preparar los últimos compuestos.

Los compuestos de la fórmula I en donde X es S; R₁ y R₂ cada uno es hidrógeno; y R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados anteriormente dados, excepto que R₆ no incluye hidroximetilo, se preparan de preferencia mediante tiorhidrólisis de los nitrilos de la fórmula II usando el procedimiento de Karrer y otros, Helv. Chim. Acta 28, 820 (1945) que involucra hacer reaccionar el nitrilo con una solución saturada de amoníaco y sulfuro de hidrógeno en un solvente orgánico, de preferencia un alcohol inferior a temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo bajo presión en una autoclave a temperatura de 150° a 160°C., usando el procedimiento descrito por Ralston y otros, Diario de la Química Orgánica 4, 68 (1939). Como en el caso de la hidrólisis de los compuestos de la Fórmula II en aquellos de la Fórmula I en donde X es O, la tiorhidrólisis de los compuestos de la Fórmula II en donde R₇ es ciano-alquilo inferior, proporciona los compuestos de la Fórmula I en donde R₇ es

tiocarboxamido-alquilo inferior, y el procedimiento anteriormente descrito constituye un método preferido para preparar los últimos compuestos.

5 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula I en donde X es S, se preparan mediante reacción de los compuestos correspondientes, en donde X es O con pentasulfuro de fósforo. La reacción se lleva a cabo calentando los reactivos directamente, ya sea con o sin un solvente. Los solventes preferidos cuando se usan son benceno, tolueno, xileno, dioxano y semejantes.

10

Los compuestos de la Fórmula I en donde R_7 es otro que no sea hidrógeno, pueden también prepararse mediante reacción de los compuestos correspondientes en donde R_7 es hidrógeno con una base fuerte, por ejemplo, hidruros de metal alcalino o amidas de metal alcalino en un solvente orgánico inerte, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter de dibutilo y semejantes, y la reacción de la sal resultante, con un agente de alquilación apropiado, R_7X en donde X es el anión de un ácido mineral fuerte, por ejemplo un haluro de hidrógeno o ácido sulfúrico, y R_7 tiene los significados anteriormente dados. La reacción de preferencia se lleva a cabo a temperaturas bajas, es decir de 0°C ., a aproximadamente 40°C .

15

20

25 Los compuestos de la Fórmula I en donde R_7 es alqueno inferior, de preferencia se preparan mediante la eliminación de Hofmann de una amina terciaria a partir de un compuesto de la Fórmula I en donde R_7 es di-alquil-amino inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidil-alquilo inferior ó 1-piperidil-alquilo

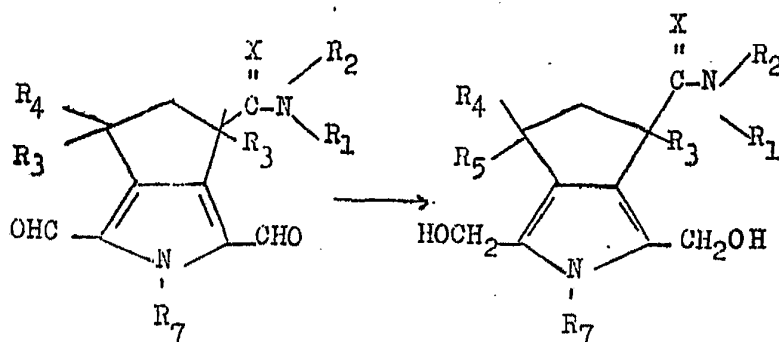
30

inferior. El método consiste en convertir la amina terciaria en una sal de amonio cuaternario mediante reacción de la amina con un éster de un ácido inorgánico fuerte, v.gr., un haluro de alquilo inferior o sulfato de di-alquilo inferior y haciendo reaccionar la sal cuaternaria con óxido de plata, de preferencia en un medio acuoso para efectuar la conversión de la sal cuaternaria en el hidróxido de amonio correspondiente, que se descompone espontáneamente en un medio acuoso a temperatura ambiente en el compuesto N-alquenilo inferior-substituído de la Fórmula I y una amina terciaria. Se prefiere usar un compuesto de dimetil-amino-alquilo inferior-substituído de la Fórmula I como el material de partida y un haluro de metilo o dimetilsulfato como el agente de cuaternización.

Los compuestos de la Fórmula I en donde R_1 y/o R_2 son otros que no sean hidrógeno y R_7 es otro que no sea hidrógeno, se preparan haciendo reaccionar las carboxamidas correspondientes en donde uno o ambos de R_1 ó R_2 es hidrógeno con una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino, seguido por la reacción de la sal resultante con un agente de alquilación, por ejemplo un haluro de alquilo inferior o sulfato de di-alquilo inferior. La preparación de los compuestos en donde tanto R_1 como R_2 son alquilo inferior se efectúa mejor mediante la alquilación por etapas de la carboxamida, es decir, la alquilación de los compuestos en donde tanto R_1 como R_2 son hidrógeno, usando un mol de una base fuerte y un mol de un agente de alquilación seguido por una segunda alquilación de la alquilcarboxamida N-inferior resultante; en donde uno de R_1 y R_2 es alquilo inferior. La

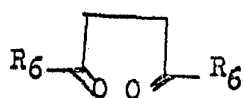
reacción se efectúa bajo condiciones mucho más vigorosas involucrando el uso de temperaturas de reacción más elevadas, es decir, de aproximadamente 50°C., a aproximadamente 150°C., y períodos de tiempos de reacción más prolongados que el método anteriormente descrito para la alquilación en el átomo de nitrógeno de pirrol, que se efectúa a temperaturas más bajas y períodos de tiempo de reacción más cortos. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter de dibutilo y semejantes.

Los compuestos de la Fórmula I en donde uno o ambos grupos de R₆ son hidroximetilo, se preparan mediante reducción con un borohidruro de metal alcalino de los compuestos correspondientes de la Fórmula I en donde uno o ambos grupos de R₆ son formilo. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, por ejemplo, alcoholes inferiores, dioxano, éter de dietilo y semejantes. La reacción por lo general se efectúa a temperatura ambiente aún cuando pueden usarse temperaturas elevadas hasta la temperatura de ebullición del solvente, para acelerar la reacción. El método para la preparación de los compuestos en donde ambos grupos de R₆ son hidroximetilo está representado por la ecuación:

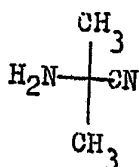


en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7$ y X tienen los significados anteriormente dados.

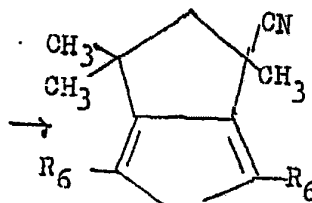
Los 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilos intermedios de la Fórmula II se preparan mediante una variedad de métodos diferentes, dependiendo de las identidades de los distintos grupos de R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 . Por ejemplo, los nitrilos en donde R_3, R_4 y R_5 cada uno es metilo, uno o ambos de los grupos R_6 son alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior y R_7 es hidrógeno que se representan mediante la Fórmula IIa, se preparan mediante reacción de una alcanodiona (ó difenilalcanodiona), en donde los dos grupos de ceto se separan mediante dos átomos de carbono, tal y como se representa mediante la Fórmula III, con 2-amino-2-metilpropionitrilo que tiene la Fórmula IV. El método se representa mediante la reacción:



III



IV



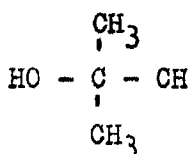
IIa

en donde R_6 tiene el significado anteriormente dado, y se efectúa en un medio ácido, de preferencia un ácido alcanóico inferior, particularmente ácido acético glacial. Sorprendentemente, la reacción no produce un derivado de pirrol que tiene un grupo de alfa,alfa-dimetil-acetonitrilo, fijado en el átomo de nitrógeno del anillo

de pirrol, como es de esperarse, sino que en vez de ésto proporciona los derivados de 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol de la Fórmula IIa anteriormente indicada. La reacción de preferencia se lleva a cabo en presencia de una cantidad estequiométrica de un ácido más fuerte, por ejemplo ácido trifluoacético, (preferido), ácido tricloroacético ó ácido fosfórico.

Alternativamente, puede efectuarse la misma transformación mediante el uso de un exceso de acetona y una fuente de amoníaco, v.gr., una sal de amonio tal como acetato de amonio y una fuente de ión de cianuro, v.gr., un cianuro de metal alcalino en vez del 2-amino-2-metilpropionitrilo. La reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones descritas en lo que antecede, para la reacción a base de 2-amino-2-metil-propionitrilo.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula II en donde R_3 , R_4 y R_5 cada uno es metilo, uno o ambos de los grupos R_6 son alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior y R_7 tiene varios significados anteriormente dados, que están representados mediante la Fórmula IIb que se da a continuación, pueden prepararse mediante reacción del 2-amino-2-metil-propionitrilo que tiene la Fórmula IV anterior, o acetona-cianohidrina que tiene la fórmula:

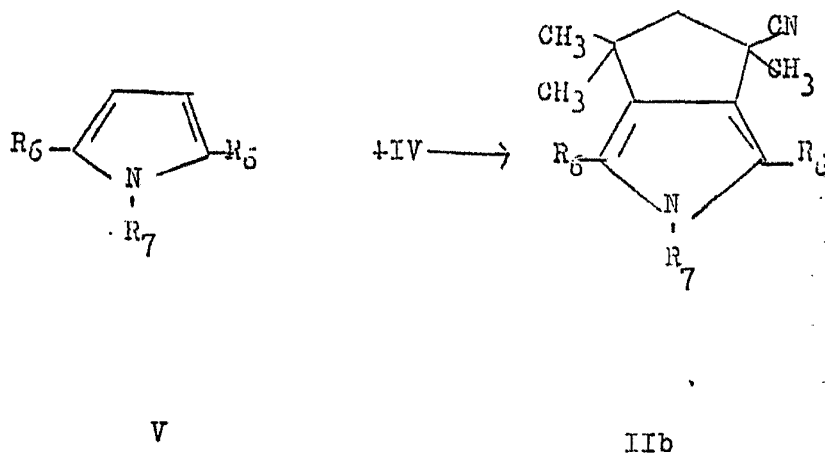


con un pirrol 1- R_7 -2,5-di- R_6 -substituído que tiene la Fórmula V, usando las mismas condiciones de reacción que aquéllas descritas en lo que antecede, para la preparación de

los compuestos de la Fórmula IIa, utilizando la vía de alcanodiona. Además la presencia de un ácido orgánico fuerte, tal como ácido cloro acético o ácido trifluoacético es deseable. El método está representado mediante la reacción:

5

10



15

en donde R_6 y R_7 tienen los significados anteriormente dados.

20

Alternativamente, puede efectuarse la misma transformación mediante el uso de un exceso de acetona, junto con una fuente de amoníaco, v.gr., una sal de amonio tal como acetato de amonio y una fuente de ión de cianuro, v.gr., un cianuro de metal alcalino en vez del 2-amino-2-metilpropionitrilo. La reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones descritas en lo que antecede, para la reacción basada en el 2-amino-2-metilpropionitrilo.

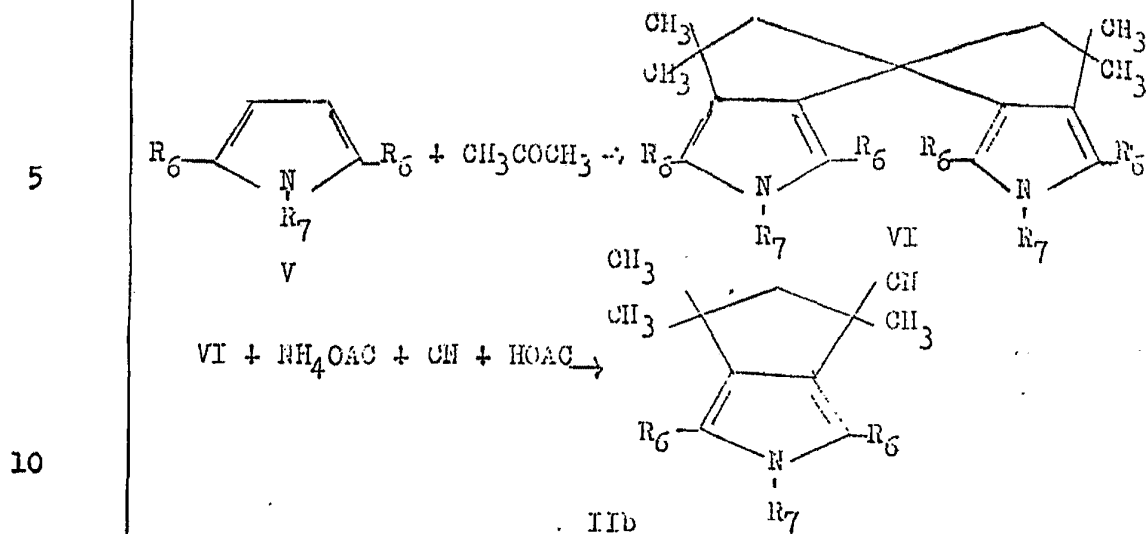
25

30

Los pirroles 1- R_7 -2,6-di- R_6 -substituídos de la Fórmula V en donde uno o ambos de los grupos de R_6 son alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior, a su vez se preparan haciendo reaccionar una alcanodiona o difenilalcanodiona que tiene la Fórmula III anterior, con una

amina apropiada, R_7NH_2 abajo condiciones de deshidratación. La reacción de preferencia se lleva a cabo sometiendo a reflujo los reactivos en un solvente orgánico inmiscible en agua por ejemplo benceno, tolueno o xileno o usando un separador de agua, es decir, una trampa Dean-Stark para separar el agua y removerla del medio de reacción a medida que se forma durante la reacción.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula II en donde R_3 , R_4 y R_5 son metilo, uno o ambos de los grupos R_6 son alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior y R_7 tiene los distintos significados anteriormente dados, y que están representados mediante la Fórmula IIb, se preparan mediante condensación de un pirrol 1- R_7 -2,5-di- R_6 -substituído de la Fórmula V con un exceso de acetona en presencia de una fuente de ión de cianuro, v.gr., un cianuro de metal alcalino y un exceso molar de un ácido mineral por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. El 3,3,3',3'-tetrametil-4,4',6,6'-tetra- R_6 -1,1'-espiro-bis(ciclopenta[4,5-c]pirrol) de la Fórmula VI, resultante, se hace luego reaccionar con una fuente de amoníaco, v.gr., acetato de amonio y una fuente de iones de cianuro, v.gr., cianuro de metal alcalino en presencia de un ácido acético glacial. La condensación inicial del pirrol 1- R_7 -2,5-di- R_6 -substituído de la Fórmula V con acetona de preferencia se efectúa sometiendo a reflujo corto los reactivos. El método está representado mediante las siguientes reacciones:



en donde R_6 y R_7 tienen los significados anteriormente dados.

15 Alternativamente, los 3,3,3',3'-tetrametil-4,4',6,6'-tetra- R_6 -1,1'-espirobis(ciclopenta 4,5-c pirroles de la Fórmula VI pueden prepararse mediante la reacción de un pirrol 1- R_7 -2,5-di- R_6 -substituído de la fórmula V con un exceso molar del 2-amino-2-metilpropionitrilo de la Fórmula VI, de preferencia en presencia de un ácido orgánico fuerte, usando las mismas condiciones que aquellas descritas en lo que antecede, para la preparación de los compuestos de la Fórmula IIb, a partir de un pirrol

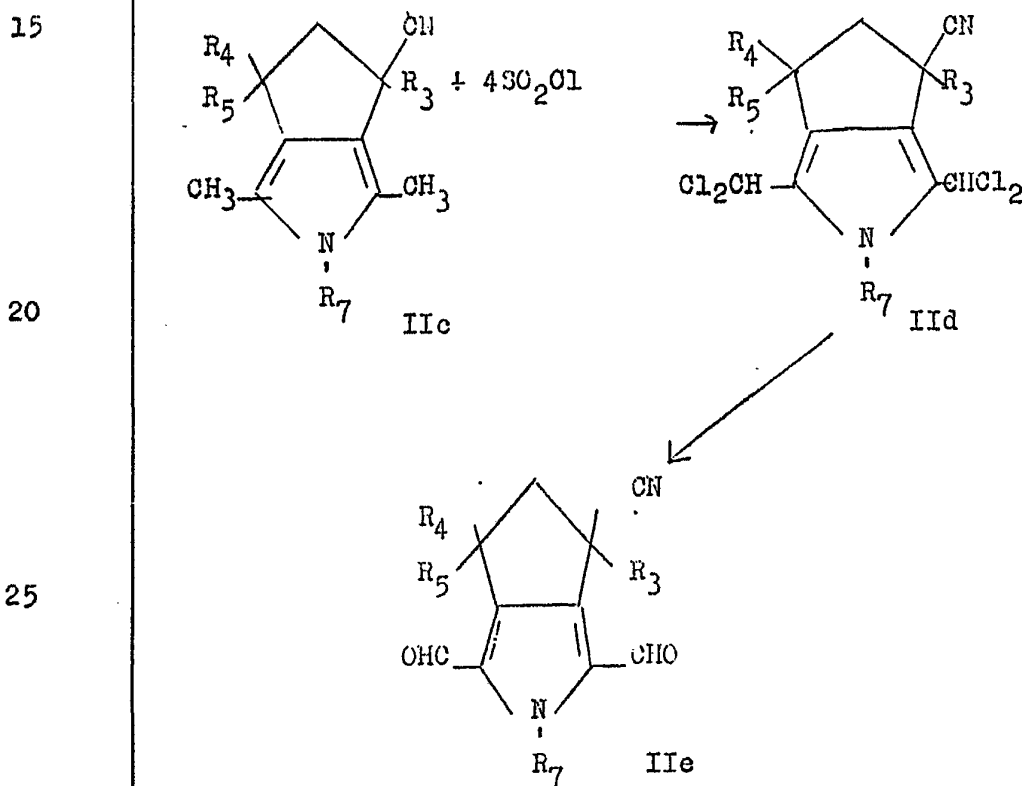
20 1- R_7 -2,5-di- R_6 -substituído de la Fórmula V, y el 2-amino-2-metilpropionitrilo de la Fórmula IV. De hecho, los com

25 puestos de espiro frecuentemente pueden aislarse como un subproducto en el último procedimiento.

Los compuestos de la Fórmula II en donde ambos grupos de R_6 son formilo se preparan mediante reacción de los compuestos de la Fórmula IIb, en donde ambos grupos

30

de R_6 son metilo y R_3, R_4, R_5 y R_7 tienen los significados anteriormente dados, con cuatro moles de cloruro de sulfuro que proporcionan los compuestos correspondientes en donde cada grupo de R_6 es diclorometilo (Cl_2CH), representado mediante la Fórmula IIb, seguido por hidrólisis del último con agua y un solvente orgánico miscible en agua, que sólo sirve para activar la disolución del material de partida, por ejemplo dioxano, acetona, etilenglicol o un alcohol inferior para proporcionar los compuestos correspondientes, en donde ambos grupos de R_6 son formilo, que se representan mediante la Fórmula IIe. El método está representado mediante las siguientes reacciones:

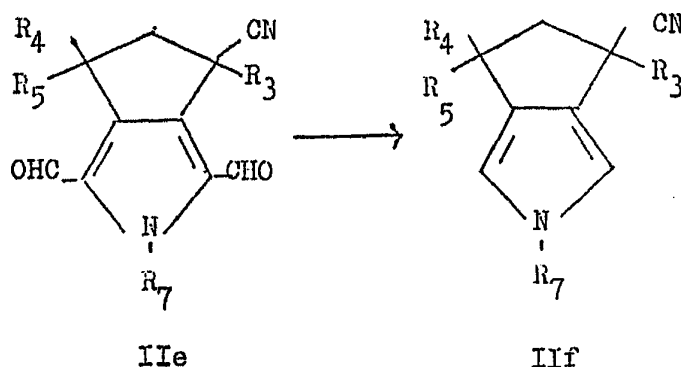


en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_7 tienen los significados anteriormente dados.

5 Los compuestos de las Fórmulas I y II en donde uno o ambos de los grupos de R_6 son carboxi se preparan oxidando los compuestos correspondientes en donde uno o
ambos de los Grupos de R_6 son formilo, con un mol de un agente oxidante por grupo de formilo, por ejemplo ácido perbenzónico, ácido peracético ó ácido perfórmico. Los com-
10 puestos en donde uno o ambos de los grupos de R_6 son carbo-alcoxi inferior se preparan de los compuestos en donde uno o ambos de los grupos de R_6 son carboxi mediante procedimientos de esterificación normales con un alcanol inferior.

15 Los compuestos de la Fórmula II en donde cada grupo R_6 es hidrógeno que están representados mediante la fórmula II_f, se preparan mediante descarbonilación de los compuestos correspondientes en donde cada grupo R_6 es formilo, que están representados mediante la fórmula II_e anterior a través de un catalizador de paladio sobre carbono.
20 La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, siendo los solventes preferidos, los glicoles que tienen una temperatura de ebullición de alrededor de 200°C., o más elevada, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol y glicerol y semejantes. La reacción de preferencia se lle-
25 va a cabo a una temperatura elevada, es decir, la temperatura de ebullición del solvente usado, que sirve para acortar el tiempo de reacción, pero por lo demás no es crítica. La reacción está representada mediante la ecuación:

5



10

en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_7 tienen los significados anteriormente dados.

15

20

25

30

Los compuestos de la Fórmula II en donde R_3 , R_4 y R_5 tienen todos los distintos significados anteriormente dados, uno o ambos de los grupos R_6 son hidrógeno, alquilo inferior o fenilo-alquilo inferior y R_7 es alquilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidinilo-alquilo inferior, 1-piperidinilo, alquilo inferior, cicloalquilo-alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, cianoalquilo inferior, carbo-alcoxi inferior-alquilo inferior, carboxamido-alquilo inferior o alquileno inferior divalente, pueden también prepararse haciendo reaccionar los compuestos correspondientes en donde R_7 es hidrógeno con una base fuerte, por ejemplo un hidruro de metal alcalino o una amida de metal alcalino, en un solvente orgánico inerte, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o éter de dibutilo y haciendo reaccionar la sal resultante con un agente de alquilación apropiado R_7X , en donde X es el anión de un ácido mineral fuerte, por ejemplo un haluro de hidrógeno o ácido sulfúrico y R_7

5 tienen los significados anteriormente dados. La reacción se efectúa a temperatura dentro de la escala de 15°C., a aproximadamente 70°C., y de preferencia se lleva a cabo en dimetilsulfóxido. Los mismos compuestos en donde R₇ es 2-cianoetilo, 2--(carbo-alcoxi inferior)etilo ó 2-carboxamidoetilo se preparan mediante reacción de los compuestos de la Fórmula II, en donde R₇ es hidrógeno con acrilonitrilo, un éster acrílico o acrilamida, respectivamente, en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidróxido de benciltrimetilamonio. La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, por ejemplo dioxano, éter de dietilo, tetrahidrofurano y semejantes. La reacción por lo general se efectúa a temperatura ambiente.

15 Con la excepción de los compuestos de la Fórmula V, cuyo método de preparación ha sido ya descrito, todos los otros materiales de partida en la presente son grupos bien conocidos de los compuestos y muchos son capaces de obtenerse comercialmente.

20 Los compuestos novedosos de la presente invención son los compuestos de las Fórmulas I y II, y las sales de adición de ácido de los primeros, en donde R₇ es un grupo formador de sal básico, tal como di-alquilamino-inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidilo-alquilo inferior, 1-piperidilo-alquilo inferior o un grupo heterocíclico básico tal como piridilo. Los compuestos de la Fórmula I en forma de base libre, se convierten en la forma de la sal de adición de ácido mediante interacción de la base con un ácido en un solvente orgánico, y aislando la sal directamente o mediante 25 concentración de la solución. De manera semejante, la base 30

libre puede regenerarse de la forma de la sal de adición de ácido de la manera convencional, es decir, tratando las sales con bases acuosas débiles frías, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino. Las bases regeneradas de esta manera, pueden luego hacerse interaccionar con el mismo ácido o un ácido diferente para proporcionar la sal de adición de ácido igual o diferente. De esta manera, las bases originales y todas sus sales de adición de ácido pueden ser interconvertibles fácilmente.

En procedimientos de prueba biológica normales, que se describen generalmente por Say y otros, Gastroenterología 5, 43 (1945), y 26, 906 (1954), los compuestos de la Fórmula I, se ha encontrado que poseen actividad antisecretoria contra úlceras, y por lo tanto son útiles como agentes antisecretorios y contra úlceras. La actividad antisecretoria se determinó en ratas Wistar, albino macho que pesaban aproximadamente 180 gramos, usando el procedimiento de prueba descrito de la siguiente manera: las ratas se dividieron en grupos medicados de por lo menos cinco ratas cada uno y grupos de control de diez ratas. Las ratas se medicaron oralmente una vez diariamente durante dos días antes de la ligadura de estómago y una vez de nuevo inmediatamente después de la ligadura. Todas las drogas se administraron como la base libre y las ratas de control recibieron sólo el vehículo del medicamento. Las ratas se alojaron individualmente en jaulas de alambre, y el alimento se retiró durante 48 horas antes de la cirugía y el agua se retiró durante la cirugía. Se llevó a cabo una laparotomía bajo anestesia de éter ligera,

se ligó la junta pilórica-duodenal y la herida se cerró con grapas de metal y se roció con una preparación quirúrgica protectora. Cinco horas después de la cirugía, las ratas se sacrificaron, el estómago se removió y el jugo gástrico se recogió. El fluido gástrico se centrifugó y se registraron el volumen total, el color y el volumen de los sólidos. El pH del fluido gástrico luego se determinó en un medidor de pH Beckman y el ácido "libre" y "total" se determinó de una alícuota del fluido gástrico mediante evaluación con hidróxido de sodio de concentración de 0.1N contra un reactivo de Tosfers y fenolftaleína, respectivamente. La diferencia entre la cantidad promedio del ácido "libre" (que se expresa como miliequivalentes del ácido clorhídrico por litro del fluido gástrico) de los grupos medicados y de control se expresó como porcentaje del cambio secretorio gástrico.

La actividad contra las úlceras de los compuestos, se determinó usando el método de prueba contra úlceras, inducido por reserpina, que se describe brevemente de la siguiente manera: Unas ratas Sprague-Dawley albino hembra, que pesaban aproximadamente 300 gramos, se dividieron en grupos medicados y de control, de por lo menos cinco ratas cada uno, y un grupo de control positivo de cinco ratas que se medicaron con una droga conocida a la dosis activa, se probó con cada experimento. Las ratas se medicaron 48 horas, 24 horas y 1 hora antes de recibir una inyección de reserpina. Todas las drogas de prueba se administraron oralmente en términos de la base y las ratas de control recibieron sólo el vehículo del medicamento. Las ratas se alojaron individualmente en jaulas de alambre

y se retiró el alimento 20 horas antes de la inyección de reserpina, mientras que el agua se permitió que se tomara ad libitum. Una hora después del tercer medicamento, se inyectaron intramuscularmente a cada rata 5,0 miligramos de reserpina por kilogramo de peso de cuerpo en una concentración de 5 miligramos por mililitro. 18 horas después de la inyección las ratas se sacrificaron, sus estómagos se removieron, se abrieron a lo largo de la curvatura mayor y se enjuagaron en una solución salina caliente y se fijaron con pasadores en una tabla de corcho para observación. Los estómagos se examinaron para determinar el número y tamaño de las úlceras colocadas en la porción glandular del estómago con la ayuda de un ocular de rejilla de un milímetro con un microscopio de disección de diez veces de ampliación. El grado de la ulceración se clasificó arbitrariamente de acuerdo con el número y el tamaño de las úlceras de la siguiente manera:

	0	1 mm.	¹	1 punto
	1	3 mm.	²	2 puntos
20		3 mm.	²	5 puntos.

Los puntos se añadieron juntos y se dividieron entre el número de ratas en cada grupo para proporcionar una puntuación de úlceras y la diferencia en las puntuaciones medias del grupo medicado y de control, se expresó como porcentaje de inhibición de ulceración.

Las 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4-carboxamidas y las 4-tiocarboxamidas de la Fórmula I se encontró por lo tanto que enhibían la secreción de los flúidos gástricos y que inhibían la ulceración del estómago inducida por reserpina cuando se administró en una escala de do-

sis de alrededor de 10 miligramos por kilogramo hasta alrededor de 200 miligramos por kilogramo. Los compuestos de preferencia se administran oralmente y la cantidad de un compuesto específico que vaya a administrarse ya sea solo
5 o como el ingrediente activo esencial en una formulación, variará de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 miligramos por kilogramo.

La determinación real de los datos biológicos numéricos que son definitivos para un compuesto específico de la Fórmula I, se determina fácilmente mediante procedimientos de prueba normales por los técnicos expertos
10 en los procedimientos de prueba farmacológicos sin necesidad de experimentos extensos.

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse para usarse para incorporarse en forma de dosificación unitaria como pastillas o cápsulas para administración oral, ya sea solos o en combinación con adyuvantes apropiados tales como carbonato de calcio, almidón, lactosa, bicarbonato de sodio, sulfato de laurilo de sodio, azúcar, dextrosa, manitol, celulosa, goma de acacia y semejantes.
15 Alternativamente pueden formularse para administración oral en alcohol acuoso, glicol o soluciones de aceite o emulsiones de aceite-agua de la misma manera que se preparan las sustancias medicinales convencionales. Pueden también
20 formularse para uso oral en las sustancias alimenticias, o mezclarse con sustancias alimenticias para uso veterinario.

Las estructuras moleculares de los compuestos de la invención se asignaron sobre la base de un estudio de sus espectros infrarrojos, ultravioleta y de resonancia
30

magnética nuclear y se confirmaron mediante la coincidencia entre los valores calculados y encontrados para los análisis elementales para los elementos.

5 En los siguientes ejemplos que ilustran la invención se presentan las temperaturas de fusión sin corregir.

I. INTERMEDIOS

A. Intermedios de la Fórmula V:

10

EJEMPLO 1

Una mezcla de 57 gramos (0,5 moles) de 2,5-hexanodiona y 43,5 gramos (0,56 moles) de metilamina acuosa al 40 por ciento en 250 mililitros de benceno, se sometió a reflujo en una trampa de Dean-Stark, hasta que no producía agua y la solución resultante se evaporó hasta sequedad. El material aceitoso residual se destiló al vacío para proporcionar 34 gramos de 1,2,5-trimetilpirrol, de temperatura de ebullición de 58° a 59°C./20 milímetros.

20

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 1, usando una alcanodiona apropiada de la Fórmula III y una amina apropiada, R_7NH_2 , se prepararon los siguientes pirroles 1-R₇-2,5-di-R-sustituídos de la Fórmula V. Aquí y en cualquier parte a través de esta especificación en los cuadros subsecuentes, los pesos de los materiales de partida y de los productos se proporcionan en gramos en las columnas apropiadas, con el encabezado de "peso" y las temperaturas de fusión o las temperaturas de ebullición de los productos finales junto con el solvente de recristalización (para los

30

sólidos) ó la presión en milímetros de mercurio (para los líquidos) según sea el caso, se proporcionan en la última columna. Cuando se proporcionan los pesos de solamente uno de los distintos reactivos, los pesos de dichos otros reactivos pueden calcularse sobre una base molar proporcionada de las cantidades usadas en el ejemplo al cual se hace referencia para el procedimiento de preparación empleado. En algunos casos, los productos no se habían caracterizado ni se habían purificado mediante destilación ni recristalización, sino que más bien se usaron directamente en el siguiente paso, tal y como se aislaron de la mezcla de reacción.

Cuadro 1a

Ejemplo	R ₆	R ₇	Peso III	Peso V	Temp. fusión °C/solvente ó Temp. ebullición °C/mm de mercurio	
15	1A	CH ₃	-(CH ₂) ₆ -	114	66	102-105/ciclohexano
	1B	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	57	91	163-165/15,20
	1C	CH ₃	4-NH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄	114	118	157-158,5/metanol
	1D	CH ₃	C ₆ H ₅	114	152	155-160/15
20	1E	CH ₃	C ₂ H ₅	57	95	75-78/15-20
	1F	CH ₃	C ₃ H ₇	114	103	80-82/15-20
	1G	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	114	162	104-105/0,01
	1H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	114	143	65-76/0,05
	1J	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	114	169	104/0,04
25	1K	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	114	188	96/98/0,05
	1L	CH ₃	2-piridilo	114	132	74-90/0,03
	1M	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	114	158	78-80/0,05
	1N	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	114	174	84-94/0,05
	1P	CH ₃	2-CH ₃ C ₆ H ₄	114	143	117-119/0,05
30	1Q	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	114	155	116-120/15

Ejem- plo	R ₆	R ₇	Peso III	Peso V	t.f. (°C)/Solvente ó t.e. (°C)/mm de mer- curio
	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	57	79	metanol
5	CH ₃	4-HOC ₆ H ₄	114	161	121-138/0,05-0,5 t.f. 102-105
	CH ₃	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	114	169	metanol
	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	57	49,7	80-82,5/17
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	62,7	67,1	105-108,5/760 n _D ²⁶ 1.4845
10	CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	62,7	73,9	125-127/13 n _D ²³ 1.4903
	CH ₃	ciclohexilo	114	132	83-89/0,02
	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	7,6	12,3	Aceite obscuro
	CH ₃	ciclopropilo	50	52,8	36-39/0,3
15	CH ₃	ciclopentilo	57,1	66,7	63-73/0,03 n _D ²⁵ 1.5210
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	46,3	58,5	48/0,03 n _D ²⁵ 1.4922
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	22,8	37,6	89-104/0,05 n _D ²⁵ 1.5167
20	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	34,2	38,5	83-96/0,05
	CH ₃	ciclobutilo	21,2	18,2	50-55/0,2 n _D ²⁵ 1.5202
	CH ₃	4-HOOC ₆ H ₄	114	106	t.f. 202-204
25	CH ₃	4-O ₂ NC ₆ H ₄	114	103	t.f. 146-149
	CH ₃	sec.-C ₄ H ₉	55,6	55,7	90-94/21
	CH ₃	iso-C ₄ H ₉	68,4	82,4	94-95/22
	CH ₃	3,4-OC(CH ₃) ₂ OC ₆ H ₃	5,7	10,4	t.f. 100-111
	CH ₃	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	34,2	51,2	101-107/0,4
30	CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄	22,8	42,8	41-55/0,07 n _D ²⁴ 1.5065

Ejemplo	R ₆	R ₇	Peso III	Peso V	t.f.(°C)/ t.e.(°C)/mm de mercurio
1AN	CH ₃	CH ₂ ≡CH	20,5	18,8	96,5-100/20
1AP	CH ₃	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	23,5	27,1	123-129/0,4
1AQ	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	27,4	28,6	85-89/14
1AR	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	57	64,0	93-108/14

5

10

Siguiendo el procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 1, usando una alcanodiona apropiada de la Fórmula III y una amina apropiada, R₇NH₂, en benceno o tolueno a reflujo se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula V.

Cuadro 1b

Ejemplo	R ₆	R ₇	
15	1AS	CH ₃	3-piridilo
	1AT	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
	1AU	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄
	1AV	CH ₃	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂
	1AW	CH ₃	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃
20	1AX	CH ₃	3,4- $\overline{\text{OCH}_2\text{OC}}$ C ₆ H ₃
	1AY	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄
	1AZ	CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂
	1BA	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
	1BB	iso-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
25	1BC	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅
	1BD	CH ₃	ciclohexil-CH ₂
	1BE	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₄
	1BF	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₅
	1BG	CH ₃	2-tienilo
30	1BH	CH ₃	3-H ₂ -NCO-C ₆ H ₄

Ejemplo	R ₆	R ₇
LBJ	CH ₃	3-CH ₂ SC ₆ H ₄
LBK	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅

5

B. Intermedios de la Fórmula IIEJEMPLO 2

Una mezcla de 260 gramos (2,4 moles) de 1,2,5-trimetilpirrol, 280 gramos (4,8 moles) de acetona, 185 gramos (2,4 moles) de acetato de amonio y 320 gramos (4,8 moles) de cianuro de potasio en un litro de ácido acético glacial se agitó y se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante dos días. La mezcla se enfrió hasta aproximadamente 60°C., se vació en una mezcla de agua y hielo con agitación y el sólido que se separó se disolvió en 3 litros de éter de dietilo, la solución se lavó con agua y bicarbonato saturado y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 412 gramos del producto crudo que se recrystalizó de hexano para proporcionar 151 gramos de 2,4,5,6-tetrahidro-1,2,3,4,6,6-hexametilciclopentano/c/pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 123°C a 125°C.

15

20

EJEMPLO 3

A una solución de 220 gramos (4,1 moles) de cloruro de amonio, 232 gramos (4,0 moles) de acetona y 600 mililitros de éter de dietilo se añadió con enfriamiento y agitación vigorosa una solución de 280 gramos (4,3 moles) de cianuro de potasio en 440 mililitros de agua. El baño de enfriamiento se removió luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la fase orgánica

25

30

se separó y la fase acuosa se lavó con éter de dietilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un líquido color amarillo que se destiló al vacío para proporcionar 162 gramos de 2-amino-2-metilpropionitrilo, temperatura de ebullición de 61°C a 62°C, /20 milímetros.

Una mezcla de 119 gramos (1,42 moles) de 2-amino-2-metilpropionitrilo, 155 gramos (1,36 moles) de 2,5-hexano-diona y 500 mililitros de ácido acético glacial se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 4 días y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, (con una cantidad equimolar de ácido trifluoacético presente, el tiempo de reacción puede disminuirse hasta 3 horas). El residuo se absorbió en éter de dietilo, se lavó repetidamente con ácido clorhídrico diluído, agua, luego bicarbonato de sodio acuoso diluído, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un sólido de color pardo que se recristalizó de acetonitrilo para proporcionar aproximadamente 33 gramos de 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametil-ciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo de temperatura de fusión de 130°C a 140°C., que al sublimarse proporcionó 26,7 gramos del compuesto que tenía una temperatura de fusión de 150,5° a 152,5°C.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 27,2 gramos (0,1 mol) de 1,1'-hexametenbis[2,5-dimetilpirrol] que se describe en el Ejemplo 1A, 33,6 gramos (0,4 moles) de 2-amino-2-metilpropionitrilo, 50 gramos (0,4 moles) de ácido trifluoacético y 200

mililitros de ácido acético glacial, se calentó a reflujo durante aproximadamente dos y media horas, luego se enfrió, se vació en agua y el sólido gomoso que se separó se filtró, se lavó con agua y se recristalizó de acetonitrilo caliente para proporcionar 14,3 gramos de 2,2'-hexameten-
 bis/2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pi-
 rrol-4-carbonitrilo7, de temperatura de fusión de 227,5° a 229,5°C.

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 4, usando un pirrol-1-R₇-2,5-di-R₆-sustituido apropiado de la Fórmula V que se describe en lo que antecede, se prepararon los siguientes 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta/c7-pirrol-4-carbonitrilos de la Fórmula II en donde en cada caso R₃, R₄ y R₅ son CH₃.

Cuadro 4a

Eje.	R ₆	R ₇	Peso V	Peso II	t.f.(°C.) Solvente
4A	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	40	40	92-94/metanol
4B	CH ₃	4-NH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄	57	57	255-257/etanol
4C	CH ₃	C ₆ H ₅	17,1	24,5	115-117
4D	CH ₃	C ₂ H ₅	72	42	metanol
4E	CH ₃	C ₃ H ₇	64	64	75-77/hexano
4F	CC ₃	4-OH ₃ OC ₆ H ₄	162	74	isopropanol
4G	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	93	140	
4H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	147	125	136-319/isopropanol
4J	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	106,5	81,4	isopropanol/metanol
4K	CH ₃	2-piridilo	93	87	
4L	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	100	95	acetonitrilo
4M	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	92	117	
4N	CH ₃	2-CH ₃ C ₆ H ₄	93	102,5	t.e. 139-142/0,25-30

Ej.	R ₆	R ₇	Peso V	Peso II	t.f. (°C.)	Solvente
	CH ₃	4-PC ₆ H ₄	94	88		isopropanol
	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	57	54		metanol
5	CH ₃	4-HOC ₆ H ₄	155	157		
	CH ₃	4-CH ₃ CONHG ₆ H ₄	68	47		acetonitrilo
	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	49,7	25,6		76-80/hexano
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	66,1	103,1		
	CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	72,4	55,3		60-62/ciclohexano
10	CH ₃	ciclohexilo	88	81		isopropanol
	CH ₃	ciclopropilo	27,4	24,7		isopropanol
	CH ₃	ciclopentilo	32,8	38,2		98-102/isopropanol- H ₂ O
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	8,4	1,3		t.e. 115/0,05; n _D ²⁵ 1.5095
15	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	20,8	9,4		103-105/hexano
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	30,6	1,8		100-101/pentano
	CH ₃	ciclobutilo	18,2	9,5		95-98
	CH ₃	4-O ₂ NC ₆ H ₄	20,8	12,5		206-208,5
20	CH ₃	sec.-C ₄ H ₉	30,3	40,0		t.e. 98/0,15-104/ 0,35
	CH ₃	iso-C ₄ H ₉	15,1	18,6		t.e. 102-107/0,25
	CH ₃	3,4-OC(CH ₃) ₂ OC ₆ H ₃	9,75	5,1		158-161
	CH ₃	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	43,0	35,3		138-140/éter-pen- tano
25	CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄	42,5	6,9		t.e. 140-155/0,08
	CH ₃	CH ₂ O≡CH	18,8	22,9		106-106,5/ciclo- hexano
	CH ₃	3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	23,1	23,4		
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	28,6	54,9		94-95/ciclohexano
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	60	54,9		101-103/isopropanol
30	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	5,9	11,7		aceite viscoso

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 4, usando un pirrol 1-R₇-2,5-di-R₆-substituído apropiado de la Fórmula V que se describe en lo que antecede y 2-amino-3-metilpropionitrilo, se prepararon los siguientes 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilos de la Fórmula II, en donde, en cada caso, R₃, R₄ y R₅ son CH₃.

Cuadro 4b

Ejemplo	R ₆	R ₇
4AQ	CH ₃	3-piridilo
4AR	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SO ₂ H ₅
4AS	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄
4AT	CH ₃	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂
4AU	CH ₃	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃
4AV	CH ₃	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃
4AW	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄
4AX	CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂
4AY	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
4AZ	iso-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
4BA	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅
4BB	CH ₃	ciclohexil-CH ₂
4BC	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄
4BD	CH ₃	CH ₂ CH ₂ H(CH ₂) ₅
4BE	CH ₃	2-tienilo
4BF	CH ₃	4-HOCC ₆ H ₄
4BG	CH ₃	3-H ₂ BOCC ₆ H ₄
4BH	CH ₃	3-CH ₃ SC ₆ H ₄
4BJ	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅

EJEMPLO 5

En una prueba separada siguiente el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 4, en donde se preparó aproximadamente un lote de 1 kilogramo de 2-fenil-
5 -2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta o pirrol-4-carbonitrilo que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 4C, se aisló una muestra de un subproducto que pesaba aproximadamente 100 gramos y el último se recrystalizó de tolueno para proporcionar 69 gramos de 3,3,3',3',
10 4,4',6,6'-octametil-5,5'-difenil-1,1'-espirobis(ciclopenta
4,5- \int c/pirrol), de temperatura de fusión de 210° a 212°C.

El último, al reaccionar con dos equivalentes molares cada uno de acetona y acetato de amonio y cuatro equivalentes molares de cianuro de potasio en ácido acético
15 glacial, proporcionar el 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta \int c/pirrol-4-carbonitrilo, idéntico a aquel descrito en el Ejemplo 4C anterior.

EJEMPLO 6

20 Una mezcla de 9,5 gramos (0,1 mol) de 2,5-dimetilpirrol y una suspensión de 7 gramos (0,1 mol) de cianuro de potasio en 9 mililitros de agua y 18 mililitros de acetona se agitó vigorosamente con enfriamiento externo y se neutralizó primero con aproximadamente 10 mililitros
25 de ácido clorhídrico concentrado y luego se acidificó con 3 mililitros adicionales de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó luego a temperatura de 50°C., durante cinco horas y se vació en 500 mililitros de agua. El material gomoso sólido que se separó se recogió, se lavó con
30 agua, luego se absorbió en éter de dietilo y la solución

orgánica se lavó con agua, luego con bicarbonato de sodio, luego con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un material sólido que se recristalizó de ciclohexano para proporcionar dos cosechas con un total de 5,0 gramos de 3,3,3',3',4,4',6,6'-octametil-1,1'-espiro-
5 bis-(ciclopenta/4,5-c7pirrol), de temperatura de fusión de 184° a 190°C., y 183° a 188°C.

El último (2,2 gramos, 0,007 moles), junto con 0,83 gramos (0,014 moles) de acetona, 1,1 gramos (0,014 moles) de acetato de amonio y 1,9 gramos (0,028 moles) de cianuro de potasio en 10 mililitros de ácido acético glacial se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante dieciocho horas. La mezcla luego se vació en agua y el sólido que se separó se disolvió en éter de dietilo,
10 se lavó primero con agua, luego con bicarbonato de sodio, luego con salmuera saturada y la solución luego se evaporó hasta sequedad. El sólido residual se filtró con ciclohexano para proporcionar 2,1 gramos de 2,4,5,6-tetrahidro-
15 -1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 146° a 150°C., idéntico al material descrito en lo que antecede en el Ejemplo 3.
20

EJEMPLO 7

A una solución preparada calentando 23,2 gramos (0,55 moles) de una dispersión de aceite mineral al 67 por ciento de hidruro de sodio en 200 mililitros de dimetilsulfóxido anhidro, se añadieron 50,5 gramos (0,25 moles) del 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopentapi-
25 rrol-4-carbonitrilo descrito en lo que antecede en el Ejemplo 3. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno
30

durante aproximadamente dos horas, se enfrió a temperatura de 150°C., y se trató con 39,5 gramos (0,25 moles) de hidrocioruro de 3-cloro-N,N-dimetilpropilamina. Cuando la espuma había cesado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació en agua y el sólido gomoso que se separó se absorbió en éter de dietilo y la solución se lavó primero con agua, luego con salmuera saturada, se evaporó hasta sequedad para proporcionar 69 gramos de un sólido que se recristalizó una vez de hexano y una vez de isopropanol para proporcionar 29 gramos de 2- $\sqrt{3}$ -(dimetilamino)propil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta \sqrt{c} pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 90,5° a 91,0°C.

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 7, usando un 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta \sqrt{c} pirrol-4-carbonitrilo apropiado de la Fórmula II, en donde R₇ es hidrógeno, se prepararon los siguientes 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta \sqrt{c} pirrol-4-carbonitrilos de la Fórmula II en donde, en cada caso, R₃, R₄, R₅ y R₆ cada uno es CH₃. (Las abreviaciones, M.P. y Prod. representan el material de partida y el producto, respectivamente).

CUADRO 7

Ejemplo	R ₇	Peso II (M.P.)	Peso II (Prod.)	Temp. de fusión (°C)/solvente
7A	CH ₂ C ₆ H ₅	50,5	49	86-88/metanol
7B	C ₄ H ₉	40,4	34,3	53-55/pentano
7C	ciclopropil- -CH ₂	40,4	33,2	90-92/pentano

EJEMPLO 8

A una solución de 20,2 gramos (0,1 mol) de 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo, que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 3, en 100 mililitros de dioxano se añadieron 5,6 gramos (0,11 moles) de acrilonitrilo y 6,4 mililitros de una solución al 35 por ciento de hidróxido de amonio de benciltrimetilo (Triton B) en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vació luego en agua de hielo, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y el sólido que se separó se lavó con agua, se secó y se recristalizó de etanol para proporcionar 14,8 gramos de 2-(2-cianoetil)-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 169° a 170°C.

EJEMPLO 9

Una solución de 27,8 gramos (0,1 mol) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo (que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 4C) disuelta en 400 mililitros de éter de dietilo se enfrió a temperatura de 0°C., y se trató por gotas con agitación con una solución de 81,0 gramos (0,6 moles) de cloruro de sulfurilo en 100 mililitros de éter de dietilo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se vació luego en agua de hielo, se extrajo con éter y los extractos de éter combinados se secaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 42 gramos de un sólido gomoso que se trituró con éter de dietilo caliente para proporcionar 23,5 gramos de 2-fenil-

-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-bis-diclorometil-4,6,6-trimetilciclo-
penta/c/pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de
186° a 188,5°C.

5 Una solución del último (36,0 gramos, 0,087 moles) disuelta en 400 mililitros de etanol acuoso al 50 por ciento se sometió a reflujo durante una hora y luego se enfrió. El sólido que se separó se recogió y se disolvió en cloroformo y la solución orgánica se lavó una vez con agua y una vez con bicarbonato de sodio saturado, se
10 secó y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 28 gramos del material crudo que se recristalizó de isopropanol para proporcionar 19,8 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-
-1,3-diformil-4,6,6-trimetilciclo-penta/c/pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 135° a 136,5°C.

15

EJEMPLO 10

Una mezcla de 25,3 gramos (0,078 moles) de 2-(4-acetilaminofenil)-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclo-

20 penta/c/pirrol-4-carbonitrilo, descrito en lo que antecede en el Ejemplo 4S, y 7,5 gramos (0,12 moles) de hidróxido de potasio acuoso al 86 por ciento en 20 mililitros de agua y 400 mililitros de etilenglicol se calentó a reflujo con agitación durante la noche y la mezcla luego se vació en una mezcla de hielo/agua. El sólido que se se-

25 paró se recogió y se recristalizó de isopropanol para proporcionar 7 gramos de 2-(4-aminofenil-2,4,5,6-tetrahidro-
-1,3,4,6,6-pentametilciclo-penta/c/pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 175° a 183°C.

30

EJEMPLO 11

Una mezcla de 20 gramos (0,066 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-diformil-4,6,6-trimetilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo (que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 9), 200 mililitros de éter de mono-
5 etilo de dietilenglicol y 2,5 gramos de un catalizador de paladio sobre carbono al 10 por ciento se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación durante 24 horas, se enfrió luego, se diluyó con metanol hasta 400 mililitros y se filtró. El filtrado se evaporó hasta se-
10 quedad y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó cuatro veces con agua, una vez con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 20,5 gramos de un material ligeramente gomoso que se recristali-
15 zó de isopropanol para proporcionar 6,5 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fusión de 139° a 141°C.

EJEMPLO 12

20 Una solución de 11,1 gramos (0,04 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo (descrito en el Ejemplo 4C) en 160 mililitros de éter absoluto se enfrió a temperatura de -10°C., y se trató por gotas con agitación vigorosa con
25 28,6 gramos (0,27 moles) de cloruro de sulfurilo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante treinta y dos horas adicionales y el sólido que se separó luego se recogió para proporcionar 7,5 gramos de 2-fenil-1-diclorometil-3-triclorometil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetil-
30 ciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo, de temperatura de fu

sión de 181° a 184°C.

El 4-carbonitrilo obtenido de esta manera (7,5
gramos, 0,017 moles) disuelto en 50 mililitros de ácido
trifluoacético se trató con una solución de 13,9 gramos
5 (0,08 moles) de acetato de plata en 120 mililitros de áci-
do trifluoacético. La mezcla se agitó a temperatura ambien-
te durante veinte minutos, se sometió a reflujo bajo una
atmósfera de nitrógeno durante quince minutos y la mezcla
se filtró para remover el precipitado sólido. El filtrado
10 se evaporó hasta sequedad al vacío, el residuo se disolvió
en acetato de etilo y la solución se lavó primero con agua,
luego con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad pa-
ra proporcionar 9,2 gramos de una goma de color pardo páli-
do que se cristalizó de isopropanol para proporcionar 5,4
15 gramos de 2-fenil-1-formil-3-carboxi-2,4,5,6-tetrahidro-
-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carbonitrilo, de tem-
peratura de fusión de 209° a 211°C.

El último (2,24 gramos, 0,006 moles) se calentó
en un baño de aceite bajo una atmósfera de nitrógeno a
20 temperatura de 240°C., durante aproximadamente dieciseis
horas y el residuo se recrystalizó de metanol para propor-
cionar 533 miligramos de 2-fenil-1-formil-2,4,5,6-tetrahi-
dro-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carbonitrilo, de
temperatura de fusión de 124° a 126°C.

25

EJEMPLO 13

Una mezcla de 59,4 gramos (0,3 moles) de 1,1,2,2-
tetraacetiletano, 27,9 gramos (0,3 moles) de anilina y 40
gramos de acetato de sodio en 400 mililitros de ácido acé-
tico glacial se calentó a reflujo durante tres horas, y
30

luego se enfrió y se concentró hasta un pequeño volumen al vacío. El residuo se trató con agua, y el sólido que se separó se recogió, se lavó con agua, se secó y se recristalizó de ciclohexano para proporcionar dos cosechas con un total de 64 gramos de 1-fenil-2,5-dimetil-3,4-di-
5 -acetilpirrol, de temperatura de fusión de 96° a 99°C.

El último (10,2 gramos, 0,04 moles) en 100 mililitros de tetrahidrofurano se trató a temperatura de 0°C., con 50 mililitros (0,15 moles) de una solución de
10 concentración 3M de bromuro de metilmagnesio en éter de dietilo. La solución se calentó a reflujo durante media hora y luego se enfrió, se trató con agua, y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La evaporación de los extractos orgánicos hasta sequedad proporcionó un
15 material sólido que se recristalizó de etanol acuoso para proporcionar dos cosechas (1,7 gramos y 1,9 gramos) de 3,5-dihidro-1,1,3,3,4,6-hexametil-5-fenil-1H-furo[3,4-c]-pirrol, de temperatura de fusión de 113° a 116°C., y 112° a 114°C., respectivamente.

Una solución de 1,6 gramos (0,0059 moles) del
20 último y 0,8 gramos (0,012 moles) de cianuro de potasio en 30 mililitros de ácido acético glacial se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente cuarenta y ocho horas y luego a temperatura de reflujo durante aproxima-
25 damente siete horas. La mezcla se vació en agua y la mezcla se extrajo con éter de dietilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un aceite de color pardo, cuyo espectro de masa y cuyo espectro de
30 resonancia magnética nuclear demostraron que el producto

era principalmente 2-fenil-2,4,5,6-tetrahydro-1,3,4,6,6-
-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carbonitrilo, que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 40.

5 II. PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 14

Una mezcla de 22 gramos (0,10 moles) de 2,4,5,6-
-tetrahydro-1,2,3,4,6,6-hexametilciclopenta/c7pirrol-4-
-carbonitrilo en 10 mililitros de agua y 100 mililitros de
10 ácido sulfúrico concentrado se calentó a temperatura de
85°C., en un baño de vapor y se calentó con agitación durante
aproximadamente cinco minutos. La solución de color
pardo oscuro resultante se vació en agua, se hizo básica
en hidruro de sodio acuoso al 35 por ciento hasta que no
15 se separó mayor cantidad del sólido y el sólido que se precipitó
se recogió, se lavó con agua, se secó al aire y se
recristalizó sometiendo a tratamiento con carbón vegetal
de acetato de etilo para proporcionar 17,3 gramos de 2,4,
5,6-tetrahydro-1,2,3,4,6,6-hexametilciclopenta/c7pirrol-4-
20 -carboxamida, de temperatura de fusión de 184,5° a 187,5°C.

Siguiendo un procedimiento semejante a aquel
descrito en el Ejemplo 1, usando un 2,4,5,6-tetrahydro-
-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carbonitrilo de la
Fórmula II, apropiado, se prepararon las siguientes 2,4,5,
25 6-tetrahydro-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carboxá-
midas de la Fórmula I, en donde en cada caso R₁ y R₂ cada
uno es hidrógeno, X es O, y R₃, R₄ y R₅ cada uno es CH₃.

Cuadro 14a

Ejem- plo	R ₆	R ₇	Peso II	Peso I	Temperatura de fusión (°C)/ Solvente
	CH ₃	H	60	28	230-233/acetato de etilo
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	29,3	19	114,5-116/acetoni- trilo
5	CH ₃	-(CH ₂) ₆ -	45	10,5	218-221/DMF
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	56	17,8	115,5-117,5/ciclo- hexano
	CH ₃	4-NH ₂ SO ₂ C ₆ H ₄	44	1,8	258-260/metanol
	CH ₃	C ₆ H ₅	28	18	140/ciclohexano
	CH ₃	C ₂ H ₅	37,2	15,2	162-164/acetato de etilo
10	CH ₃	C ₃ H ₇	40	34,4	164,5-166,5/iso- propanol
	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	24	20,2	170-171/acetato de etilo
	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	70	37	198,5-201/isopro- panol
15	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	58,4	32	198-202/acetoni- trilo
	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	62,5	34	165,5-167,5/ace- tonitrilo
	CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	81,4	60	139-142/acetoni- trilo
	CH ₃	2-piridil	86	32	187-189/acetoni- trilo
20	CH ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	60	27,4	149,5-151,5/meta- nol
	CH ₃	2-ClC ₆ H ₄	116	14,7	181-183/metanol
	CH ₃	2-CH ₃ C ₆ H ₄	100	28	159-161/metanol
	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	88	54	150-151/isopropa- nol
25	CH ₃	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	64,2	31,5	238-241/DMF
	CH ₃	4-HOC ₆ H ₄	88,2	31,7	249-251/metanol
	CH ₃	4-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	55	22	236-239/metanol
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CONH ₂	23,9	4,3	130,5-133/acetona
30	CH ₃	C ₄ H ₉	30,7	7,8	135-137/ciclohexa- no.

	14Z	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	25,6	13,5	156-158/ciclo-hexano
	14AA	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	103,1	31,5	109-111/hexano
	14AB	CHO	C ₆ H ₅	10	3,4	164,5-166,5/metanol
	14AC	CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	55	33,5	138-140/éter-etanol
5	14AD	CH ₃	ciclohexilo	81	31	125-150/isopropanol
	14AE	CH ₃	ciclopropilo	12,1	10,1	188-192
	14AF	CH ₃	ciclopentilo	6,9	4,6	152-155/ciclohexano
	14AG	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1,9	0,5	110-113-heptano-hexano
	14AH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	9,8	8,6	142-144/hexano
10	14AJ	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	2,6		
	14AK	CH ₃	ciclobutilo	9,3	5,5	149-152
	14AL	CH ₃	ciclopropil- -CH ₂	25	10,9	150-153/etanol-H ₂ O
	14AM	H	C ₆ H ₅	0,500	0,500	192-194/metanol
15	14AN	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	40	29,3	152-154/ciclohexano
	14AP	CH ₃	iso-C ₄ H ₉	18,5	12,0	148,5-151/hexano
	14AQ	CH ₃	3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃	5,0 ^x	2,3	129-121/acetato de etilo-pentano
	14AR	CH ₃	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	45	3,0	212-214/etanol-H ₂ O
	14AS	CH ₃	3-CF ₃ C ₆ H ₄	6,3	4,0	150-153/benceno-pentano
20	14AT	CH ₃	CH ₂ OxCH	22,6	14,7	141-145/ciclohexano
	14AU	CH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	23,3	8,1	182-184/acetonitrilo
	14AV	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	17,7	11,1	130-131/bencenohexano
	14AW	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	20,0	17,3	145,5-147/benceno-hexano
25	14AX	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	10,3	9,0	152-153
	14AY	+CHO/H	C ₆ H ₅	6,3	4,2	190-192/isopropanol

x el material de partida era el compuesto de 1- $\overline{3}$,4-(2,2-propildioxi)fenilo $\overline{7}$ que se describe en el Ejemplo 4AG.

+ el producto es el compuesto de 1-formilo que se prepara a partir del compuesto del Ejemplo 12.

5 Siguiendo un procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 14, usando un 2,4,5,6-tetrahidrociclo-penta/c/pirrol-4-carbonitrilo de la Fórmula II apropiado de la Fórmula II a reflujo en ácido sulfúrico acuoso al 90 por ciento, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I, en donde en cada caso R_1 y R_2 cada uno es hidrógeno y X es O.

10

Cuadro 14b

Ejem.	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7
14AZ	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄
14BA	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂
15 14BB	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃
14BC	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃
14BD	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄
14BE	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂
14BF	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅
20 14BG	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
14BH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅
14BJ	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅
14BK	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅
14BL	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
25 14BM	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-NH ₂ C ₆ H ₄
14BN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	ciclohexilo-CH ₂
14BP	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₄
14BQ	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅
14BR	H	H	H	CH ₃	CH ₃
30 14BS	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-tienilo

Ejem.	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
14BT	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-ROOCC ₆ H ₄
14BU	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-H ₂ NCOC ₆ H ₄
14BV	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ SC ₆ H ₄
14BW	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-O ₂ NC ₆ H ₄
14BX	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅
14BY	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-piridilo

EJEMPLO 15

Una mezcla de 25 gramos (0,09 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo descrito en lo que antecede en el Ejemplo 4C, 100 mililitros de etanol absoluto y 25 mililitros de hidróxido de sodio acuoso al 35 por ciento se sometió a reflujo en un baño de vapor durante setenta horas y la mezcla luego se diluyó con 250 mililitros de agua. El aceite que se separó se cristalizó al dejarse enfriar y se recogió, se lavó y se secó para proporcionar 17 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 123° a 130°C., que es idéntico al compuesto descrito en lo que antecede en el ejemplo 14F.

EJEMPLO 16

A una mezcla agitada de 10,5 gramos (0,24 moles) de una dispersión al 57 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral (que se lavó y se decantó con hexano para remover el aceite mineral) en 100 mililitros de dimetilsulfóxido se añadió una solución de 29,6 gramos (0,1 mol) de

2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta-cpirrol-4-carboxamida disuelta en 200 mililitros de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente hora y media hasta que cesó la evolución de hidrógeno y luego se trató por gotas con 35,5 gramos (0,25 moles) de yoduro de metilo. Después de agitarse durante dos horas adicionales, la mezcla se diluyó con aproximadamente 10 mililitros de agua, se vació en hielo, y el precipitado blanco se removió mediante filtración. El filtrado se extrajo con éter, se añadió una solución de éter del sólido, y la solución orgánica combinada se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad.

El aceite de color amarillo resultante (35,3 gramos) se disolvió una vez más en 200 mililitros de dimetilsulfóxido, se añadió una suspensión de 6,0 gramos de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, la mezcla se calentó a temperatura de 75°C., durante aproximadamente cinco minutos, se trató en 18 gramos de yoduro de metilo como anteriormente, y luego se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción, cuando se trató de la manera anteriormente descrita proporcionó 31,3 gramos de un aceite de color amarillo que se cristalizó lentamente y que se recrystalizó de una mezcla de metanol/agua para proporcionar 27,7 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta-cpirrol-4-N,N-dimetilcarboxamida, de temperatura de fusión de 100° a 104°C.

Siguiendo el procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 16, usando una 2,4,5,6-tetrahidro-

-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxamida apropiada y un haluro de alquilo inferior apropiado, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I, en donde en cada caso R_3 , R_4 , R_5 y R_6 cada uno es CH_3 y X es O.

Cuadro 16

Ejem- plo	R_1	R_2	R_7
16A	CH_3	H	CH_3
16B	CH_3	CH_3	CH_3
16C	CH_3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
16D	CH_3	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
16E	CH_3	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
16F	CH_3	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
16G	CH_3	H	C_6H_5
16H	CH_3	H	2-piridilo
16J	CH_3	CH_3	2-piridilo

EJEMPLO 17

Una porción de 2,53 gramos (0,06 moles) de una dispersión al 57 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral se lavó hasta quedar exenta del aceite mineral formándose en una suspensión espesa y decantándose con hexano y luego se formó una suspensión espesa en 40 mililitros de dimetilsulfóxido. A la mezcla se añadió una solución de 8,8 gramos (0,04 moles) de 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6,-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxamida (que se describe en el Ejemplo 14A), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla luego se trató con 8,1 gramos (0,06 moles) de bromuro de

ciclopropilmetilo, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació en agua y la mezcla se extrajo con éter de dietilo. Los extractos de éter al secarse y evaporarse hasta sequedad proporcionaron un aceite de color pardo que se cromatografió en gel de sílice usando isopropanol al 3 por ciento en una solución de éter como el eluyente. Se obtuvo de esta manera un material cristalino que se formó en una suspensión espesa con éter/pentano para proporcionar 0,55 gramos de 2-ciclopropilmetil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 145° a 148°C., idéntica a aquel descrito en lo que antecede en el Ejemplo 14AL.

EJEMPLO 18

Una solución de 3,05 gramos (0,01 mol) de 2-3-(dimetilamino)propil-7-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida (descrito en el Ejemplo 14B) en 30 mililitros de isopropanol se trató con 2,1 gramos de yoduro de metilo y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El material que se separó luego se recogió, se lavó con isopropanol y pentano y se secó para proporcionar 4,5 gramos de 2-3-(dimetilamino)propil-7-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida de metioduro, de temperatura de fusión de 128° a 130°C.

Una solución de 10,2 gramos (0,06 moles) de nitrato de plata en 102 mililitros de agua caliente se trató con una solución de 2,34 gramos de hidróxido de sodio en 24 mililitros de agua caliente. El precipitado resultante se lavó cinco veces mediante decantación con agua caliente,

luego se filtró y el sólido se añadió a una solución de aproximadamente 9 gramos (0,02 moles) de metioduro de 2-3-(dimetilamino) propil-7-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopentacpirrol-4-carboxamida en 60 mililitros de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró, el filtrado se lavó primero con agua caliente y luego con etanol, los filtrados acuoso y de etanol se separaron para tratarse adicionalmente. Las lavadas de etanol se refiltraron, se evaporaron hasta sequedad y el residuo sólido que se cristalizó lentamente se separó y se combinó con el material orgánico obtenido mediante evaporación hasta sequedad del filtrado acuoso, calentando el residuo sólido en un baño de vapor durante tres horas en una bomba de vacío, extrayendo el residuo con acetato de etilo y evaporándose hasta sequedad los extractos. El material combinado obtenido de las lavadas acuosas y de etanol se recrystalizó de acetato de etilo/pentano para proporcionar dos cosechas que dan un total de 0,7 gramos de 2-alil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/cpirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 96° a 98°C.

EJEMPLO 19A

A una suspensión de 1,025 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-diformil-4,6,6-trimetilciclopentacpirrol-4-carboxamida (que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 14AB) en 10 mililitros de etanol se añadió con agitación una suspensión de 250 miligramos de borohidruro de sodio en etanol, y la solución cristalina resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante

dos horas. El sólido cristalino blanco que se separó, se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar 645 miligramos del producto. Este material se combinó con aquel obtenido mediante evaporación hasta sequedad del filtrado desde el producto principal y trituración con agua y recogién-
5 giéndose y secándose el sólido residual. Se obtuvieron de esta manera 344 miligramos de adicionales del etanolato de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-bis(hidroxi)metil-4,6,6-trimetilciclopenta[γ]pirrol-4-carboxamida, de temperatura de
10 fusión de 115° a 120°C.

EJEMPLO 19B

Siguiendo el procedimiento semejante a aquel descrito en el Ejemplo 19A, 2,0 gramos (0,0068 moles) del
15 2-fenil-1-formil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta[γ]pirrol-4-carboxamida (que se describe en el Ejemplo 16AY) se redujo con 0,26 gramos (0,0070 moles) de borohidru-
ro de sodio en 40 mililitros de etanol y el producto se recristalizó de acetato de etilo para proporcionar
20 1,59 gramos de 2-fenil-1-hidroxi)metil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta[γ]pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 170° a 171°C.

EJEMPLO 20

25 Una solución de 10 gramos (0,34 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[γ]pirrol-4-carboxamida en 4,5 litros de cloroformo se agitó bajo una luz de gran intensidad mientras que se hacía burbujear aire a través de la mezcla durante aproximadamente
30 dieciseis horas. La mezcla luego se evaporó hasta sequedad.

dad al vacío y el residuo se disolvió en benceno y se cromatografió en una columna de silicato de magnesio activado, eluyéndose el producto primero con benceno y luego con éter. Los eluatos combinados se diluyeron con acetato de etilo y el sólido que se separó se recogió y se secó para proporcionar 1,05 gramos del material que se mostró mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear y de masa y mediante análisis químico que era la 2-fenil-3-formil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta
10 π⁷pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 201^o a 204^oC.

En otro experimento, una solución de 75 miligramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/ π⁷pirrol-4-carboxamida en una concentración de 1 miligramo por mililitros en cloroformo se expuso a la luz solar durante aproximadamente cinco días y la solución luego se evaporó hasta una concentración de 10 miligramos por mililitro, se cromatografió sobre alúmina y se eluyó con 1:1 cloroformo/metanol. Se obtuvieron un total de cinco bandas, la primera de las cuales rindió 7,8 miligramos y la tercera de las cuales rindió 33,3 miligramos del material, ambos de cuyos espectros de masa de los cuales mostraron un ión molecular de 310 (calculado 308,4) y cuyos espectros de resonancia magnética nuclear demostraron que el primero era 2-fenil-1-formil-2,4,5,6-tetrahidro-3,4,6,6-tetrametilciclopenta/π⁷pirrol-4-carboxamida y el tercero era una 2-fenil-3-formil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta/π⁷pirrol-4-carboxamida isomérica.

EJEMPLO 21

El 2-fenil-1-formil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta[c]pirrol-4-carbonitrilo (descrito en el Ejemplo 12) (9,35 gramos, 0,03 moles) se combinó con 4,6 mililitros de hidrato de hidrazina al 85 por ciento, 5,25 gramos de hidróxido de potasio sólido y 50 mililitros de trietilenglicol y la mezcla se sometió a reflujo durante una y media horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Los componentes de baja temperatura de ebullición se destilaron hasta que la temperatura llegó a 205°C., y la mezcla luego se calentó durante dos horas adicionales a esa temperatura. La mezcla se enfrió, se vació en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se hizo acídica con ácido sulfúrico concentrado y el sólido que se separó se recogió y se secó para proporcionar 6,2 gramos del ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,5,6-tetrametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxílico.

El último (6,18 gramos, 0,22 moles) se disolvió en 70 mililitros de tetrahidrofurano, la solución se trató con 4,25 gramos (0,026 moles) de N,N'-carbonildiimidazol y la solución se agitó durante seis horas a temperatura ambiente. Una solución de 5 mililitros de amoníaco líquido en 20 mililitros de tetrahidrofurano se añadió luego gradualmente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente quince horas. El sólido que se separó se recogió y se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó primero con álcali diluido, luego con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El sólido residual de color amarillo pálido se recristalizó una vez de acetato de etilo y una vez de metanol para proporcionar 1 gramo de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametil-

ciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 185° a 202°C.

EJEMPLO 22

5 Un gramo (0,004 moles) de 2-fenil-3-formil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, que se describe en lo que antecede en el Ejemplo 20, se formó en una suspensión espesa en 20 mililitros de etanol absoluto, y la mezcla se trató con 0,15
10 gramos de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó durante aproximadamente una hora hasta que resultó una solución cristalina y luego se diluyó con aproximadamente 80 mililitros de agua. El sólido que se separó se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar 0,9 gramos de
15 2-fenil-2-hidroximetil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 173° a 176°C.

EJEMPLO 23

20 Una solución de 25 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida (que se describe en el Ejemplo 14F) en 500 mililitros de cloroformo que contiene aproximadamente 0,75 por ciento de etanol se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días mientras que se hacía burbujear aire a
25 través de la solución. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se eluyó con éter de dietilo de hexano. De esta manera se obtuvo un material que tenía una temperatura de fusión de 95° a 100°C., cuyo espectro de masa
30 mostró un ión molecular de 384 (calculado 384) y que se

demonstró mediante su espectro de resonancia magnética nuclear que era la 2-fenil-1,3-dietoximetil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida.

5 El último al reaccionar con ácido clorhídrico en cloroformo proporcionó una mancha que se separó mediante cromatografía en dos componentes, el componente principal siendo la 2-fenil-3-formil-2,4,5,6-tetrahidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, y siendo el componente secundario la 2-fenil-1-formil-2,4,5,6-tetra-
10 hidro-3,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida que demostró mediante sus espectros de masa y de resonancia magnética nuclear que era idéntica con los compuestos respectivos anteriormente descritos en el Ejemplo 20.

15 EJEMPLO 24

Una solución de 6,2 gramos (0,019 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-diformil-4,6,6-trimetilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida (que se describe en el Ejemplo 14AB) en 60 mililitros de etanol absoluto se trató con 1,51 gramos (0,04 moles) de borohidruro de sodio
20 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla luego se enfrió y el sólido cristalino blanco que se separó se recogió y se lavó con etanol y hexano para proporcionar 1,0 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-bis-hidroximetil-4,6,6-trimetilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión
25 de 116,5° a 118,5°C.

Una solución de 2,0 gramos (0,006 moles) del último en 50 mililitros de metanol se trató con 0,11 gramos de ácido p-toluensulfónico, la solución se agitó a
30

temperatura ambiente durante una hora y media y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en dicloruro de metileno, la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó luego sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad, y el producto crudo se recristalizó de benceno-hexano para proporcionar 2,2 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-bis-metoximetil-4,6,6-trimetilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 168° a 169,5°C.

10

EJEMPLO 25

Una mezcla de 15,0 gramos (0,05 moles) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida (que se describe en el Ejemplo 14F), 15,0 gramos (0,38 moles) de hidróxido de sodio, 150 mililitros de etilenglicol y 1,0 mililitros de agua se sometió a reflujo en un matraz de fondo redondo de acero inoxidable durante dos días. La mezcla se enfrió luego, se vació en aproximadamente un litro de agua y se acidificó con ácido acético glacial. El sólido que se separó se lavó con agua y se recristalizó de metanol para proporcionar 8,0 gramos del ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxílico, de temperatura de fusión de 131° a 136°C.

25

EJEMPLO 26

Una solución agitada de 9,0 gramos (0,03 moles) del ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta c pirrol-4-carboxílico (que se describe en el Ejemplo 25) en 100 mililitros de tetrahidrofurano anhidro

30

se trató con 5,4 gramos (0,033 moles) de carbonildiimidazol y la solución se agitó a temperatura ambiente durante dieciocho horas. La solución resultante luego se trató con 3,5 gramos (0,04 moles) de 2-dimetilaminoetilamina en 50
 5 mililitros de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante seis horas adicionales. La solución luego se concentró hasta sequedad el vacío. El residuo se dividió entre 200 mililitros de agua y 100 mililitros de éter, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 10,8 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[γ]pirrol-4-(N/2-(dimetilamino)etil)-carboxamida como un aceite incoloro cristalino.

15 Siguiendo el procedimiento semejante a aquel descrito en lo que antecede en el Ejemplo 26, usando el ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[γ]pirrol-4-carboxílico descrito en el Ejemplo 25 y una alquilamina inferior de amino terciario apropiada, se prepararon los siguientes compuestos de la Fórmula I, en donde
 20 en cada caso R_2 es hidrógeno, R_3 , R_4 , R_5 y R_6 cada uno es CH_3 , R_7 es fenilo, y X es O.

Cuadro 26

<u>Ejemplo</u>	<u>R₁</u>
25 26A	$CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2O$
26B	$CH_2CH_2N(CH_2)_4$
26C	$CH_2CH_2N(CH_2)_4$

EJEMPLO 27

30 Una suspensión de 15,0 gramos (0,05 moles) de

2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta
[c]pirrol-4-carboxílico ácido (que se describe en el Ejem-
plo 25) y 6,0 gramos (0,06 moles) de bicarbonato de pota-
sio en dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente du-
5 rante dos y media horas a temperatura de 60°C., durante me-
dia hora y luego se enfrió y se trató con 14 gramos (0,1
mol) de yoduro de metilo en dimetilformamida y la mezcla
se agitó durante la noche. La solución de color obscuro
resultante se evaporó hasta sequedad al vacío y el aceite
10 viscoso residual obscuro se destiló al vacío para propor-
cionar 5,9 gramos de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-
-pentametilciclopenta/[c]pirrol-4-carboxilato de metilo]
de temperatura de ebullición de 130° a 132°C/0,05 milíme-
tros.

15

EJEMPLO 28

Una solución de 9,0 gramos (0,03 moles) de ácido
2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta
[c]pirrol-4-carboxílico (que se describe en el Ejemplo
20 25) en 50 mililitros de tetrahidrofurano anhidro se trató
con 5,4 gramos (0,033 moles) de carbonildiimidazol. La mez-
cla luego se trató con una solución de 2,9 gramos (0,03
moles) de anilina en 25 mililitros de tetrahidrofurano, la
solución se agitó a temperatura ambiente durante veinti-
25 cuatro horas y luego se evaporó hasta sequedad al vacío.
El residuo se dividió entre agua y éter de dietilo, la ca-
pa de éter se lavó con salmuera, se secó luego y se evapo-
ró hasta sequedad dejando 10,8 gramos de un residuo sólido
que se recristalizó dos veces de metanol para proporcionar
30 4,7 gramos de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pen-

tametilciclopenta/c/pirrol-4-ilcarbonil)imidazol, de temperatura de fusión de 134° a 136°C.

EJEMPLO 29

5 Una mezcla de 29,6 gramos (0,1 mol) de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6,-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida (descrita en el Ejemplo 14F) y 0,10 gramos de monohidrato de acetato cúprico en 300 mililitros de una mezcla de 4:6 de metanol/benceno se agitó bajo dos at-
10 mósferas de oxígeno durante veinticuatro horas. La solución de color negro resultante se evaporó hasta sequedad y el semisólido oscuro residual se disolvió en 300 mililitros de dicloruro de metileno y la solución se lavó con agua, luego con salmuera saturada, se sometió a tratamien-
15 to con carbón vegetal, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recristalizó dos veces de metanol para proporcionar 14,1 gramos de una mezcla de 2-fenil-1-metoxi-
metil-2,4,5,6-tetrahidro-3,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/
pirrol-4-carboxamida y 2-fenil-3-metoximetil-2,4,5,6-tetra-
20 hidro-1,4,6,6-tetrametilciclopenta/c/pirrol-4-carboxamida, de temperatura de fusión de 181° a 193°C.

EJEMPLO 30

25 La reacción de los 2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c/pirrol-4-carbonitrilos descritos en los Ejemplos 2, 7, 4A, 4C, 4K y 8 en una autoclave a temperatura de 150° a 160°C., con una solución de etanol saturada con amoníaco anhidro y sulfuro de hidrógeno anhidro proporcionan los siguientes compuestos de la Fórmula I,
30 en donde en cada caso, R₁ y R₂ son hidrógeno; R₃, R₄, R₅ y

R₆, cada uno es CH₃; y X es S.

Cuadro 30

<u>Ejemplo</u>	<u>R₇</u>
30A	CH ₃
30B	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
30C	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
30D	C ₆ H ₅
30E	2-piridilo
30F	CH ₂ CH ₂ CSNH ₂

10

EJEMPLO 31

La reacción del 4-carbamoil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-2-acetato de etilo, descrito anteriormente en el Ejemplo 14AC con hidróxido de sodio alcohólico y el aislamiento del producto de un medio ácido o neutral, proporcionan el ácido 4-carbamoil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-2-acético.

15

20

EJEMPLO 32

La reacción de 2-(4-carboxifenil)-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxamida descrita en lo que antecede en el Ejemplo 14BT con metanol, en presencia de una cantidad pequeña de un ácido mineral proporciona la 2-(4-carbometoxifenil)-(2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta[c]pirrol-4-carboxamida.

25

EJEMPLO 33

La reacción de la 2-(3-metilmercaptofenil)-(2,4,

30

5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamida descrita en el Ejemplo 14BV anterior, con un equivalente molar de ácido perbórmico en acetona a temperatura ambiente, proporciona la 2-(3-metilsulfinilfenil)-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamida.

EJEMPLO 34

La reacción de la 2-(3-metilmercaptofenil)-2,4,5,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamida descrita anteriormente en el Ejemplo 14BV con dos equivalentes molares de ácido perbórmico en acetona a temperatura ambiente proporciona la 2-(3-metilsulfonilfenil)-2,4,6,6-tetrahidro-1,3,4,6,6-pentametilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamida.

EJEMPLO 35

La reacción de la 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-1,3-diformil-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamida descrita anteriormente en el Ejemplo 14AB con dos equivalentes molares de ácido perbenzoico en acetona a temperatura ambiente, proporciona el ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamido-1,3-dicarboxílico.

EJEMPLO 36

La reacción del ácido 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta/c7pirrol-4-carboxamido-1,3-dicarboxílico, descrito en lo que antecede en el Ejemplo 35 con metanol en presencia de una cantidad pequeña de

un ácido mineral proporciona el 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidro-4,6,6-trimetilciclopenta/c7-pirrol-4-carboxamido-1,3-dicarboxilato de dimetilo.

5 Los datos obtenidos durante la administración oral en las ratas de los compuestos de la Fórmula I en las pruebas antisección y contra las úlceras inducida por reserpina se proporcionan en términos del porcentaje de reducción en el pH del fluido gástrico con respecto a los animales de control y el porcentaje de reducción en la puntuación de úlceras con respecto a los animales de control. Las dosis se expresan en miligramos por kilogramo, y los compuestos se identifican mediante el número del ejemplo anterior en donde se dan a conocer:

Ejemplo	Dosis	% de aumento de pH	% de reducción de puntuación de úlcera		
15	14	25	9	60	
		50	50	60	
		100	84	100	
		200	96	100	
20	14A		inactivo	inactivo	
	14B	100	20	40	
	14C	100	24	0	
	14D	100	7	0	
	14E	100	4	0	
	25	14F	12,5	41	-
			25	52	73
		50	75	100	
		100	100	100	
30	14G	25	-	40	
		50	55	60	

(continúa)

Ejemplo	Dosis	% de aumento de pH	% de reducción de puntuación de úlcera
5	100	93	-
	100	95	100
	14H 25	56	60
	50	80	100
	100	93	100
10	14J 100	4	60
	14K 25	-	100
	50	-	100
	100	46	100
	200	49	-
15	14L 100	10	0
	14M 100	16	0
	14N 100	35	70
	14P 100	45	100
	14Q 100	20	80
	14R 100	16	0
	14S 100	27	0
	20	14T 50	-
25	100	47	90
	14U 100	9	0
	14V 25	-	80
	50	32	100
	100	45	-
	100	64	100
	14W 100	20	20
	14X 100	5	0
30	14AD 25	3	-
	50	11	-
	100	16	0

5

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para preparar carboxamidas y tiocarcboxamidas que tienen la fórmula I (de la presente) en donde X es O o S; R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidilo-alquilo inferior, o

20

1-piperidilo-alquilo inferior; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior o el grupo $-N \begin{matrix} R_2 \\ / \\ R_1 \end{matrix}$ puede representar un grupo de 1-imidazol; cada uno de R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno o metilo; cada uno de R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno o metilo; cada grupo R₆ es igual o diferente y es hidrógeno, formilo

25

(CHO), fenilalquilo inferior, hidroximetilo, alcoximetilo inferior, carboxi, carbo-alcoxi inferior o alquilo inferior; y R₇ es hidrógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidilo-alquilo inferior, 1-piperidilo-alquilo inferior, carbo-alquilo inferior-alquilo inferior,

30

5 carboxi-alquilo inferior, carboxamido-alquilo inferior, tiocarboxamido-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiltioinferior-alquilo inferior, cicloalquilo, ciclo-alquilo inferior, 2- o 3-piridilo, fenilo, fenilo-alquilo inferior, tienilo, acridinilo, 4-(2,1,3-benzotiadiazolilo)-2-benzotiazolilo, 3-carbazolilo, 2-benzoxazolilo, 2- ó 6-purinilo, 2-pirazinilo, 4-pirimidinilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 2- o 6-pirimidinilo, 2-benzimidazolilo, 2-benzotiazolilo, 3-triacinilo, 10 5-, 6- ó 7-indazolilo, 5-isoquinolilo, 3-piridazinilo, 2-tiadiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-tiazolinilo, 3-(1,2,4-triazinilo, (3-(1,2,4-triazolilo), o alquileno inferior

15 divalente que tiene sus valencia en átomos de carbono diferentes y que unen dos las mitades de 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol entre sí, en donde los grupos de fenilo-alquilo inferior pueden substituirse además en el núcleo de fenilo mediante de 1 a 3 miembros del grupo que

20 consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, metilendioxi, trifluometilo, alcanoilamino inferior, amino, di-alquilamino inferior, carboxílico, carboxamido, carbo-alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, nitro y sulfamoilo, o una sal de adición de ácido de un compuesto en donde R₇ es un grupo formador de sal básico, caracterizado por hidrolizar o tihidrolizar un compuesto que

25 tiene la fórmula II (de la presente) excepto que R₆ no incluye hidroximetilo, siendo R₁ y R₂ en el compuesto resultante cada uno H; en donde R₇ en la fórmula II puede también ser cianoalquilo inferior, y el último radical puede

30 hidrolizarse o tihidrolizarse simultáneamente durante la

reacción de hidrólisis o tiohidrólisis respectivamente para producir un compuesto en donde R_7 es carboxamido-alquilo inferior, o tiocarboxamido-alquilo inferior, respectivamente, y en donde el ácido 4-carboxílico correspondiente se produce cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones extremas por ejemplo una reducción de Wolff-Kishner, que convierte también un compuesto de la Fórmula II en donde un R_6 es formilo en un compuesto de la Fórmula I en donde R_6 es metilo, siendo convertido subsecuentemente el ácido 4-carboxílico mediante amidización en la 4-carboxamida de la Fórmula I en donde R_1 y R_2 son hidrógenos; si desea, hacer reaccionar un compuesto obtenido en donde X es O con pentasulfuro de fósforo para preparar un compuesto correspondiente en donde X es S, si se desea, alquilar un compuesto obtenido en donde R_7 es otro que no sea hidrógeno tal y como se describe en lo que antecede, y R_1 y/o R_2 es hidrógeno con una base fuerte y hacer reaccionar la sal básica resultante con un agente de alquilación en uno o dos pasos para proporcionar el compuesto correspondiente en donde R_1 y/o R_2 son otro que no sea hidrógeno, si se desea, hacer reaccionar un compuesto obtenido en donde R_7 es hidrógeno, con una base fuerte y hacer reaccionar la sal básica resultante con un agente de alquilación que proporciona un radical tal y como se define para R_7 que no sea hidrógeno, si se desea, hacer reaccionar un compuesto obtenido en donde R_7 es di-alquilo inferior-alquilo inferior con un éster de un ácido fuerte a fin de preparar una sal de amonio cuaternario, convertir la sal de amonio cuaternario en hidróxido de amonio correspondiente y descomponer el último compuesto para preparar el compuesto en

- 5 donde R_7 es alquenido inferior, si se desea, oxidar un compuesto obtenido en donde cada R_6 es metilo, con oxígeno para preparar un compuesto correspondiente donde un grupo R_6 es formilo y el otro es metilo, si se desea, reducir un compuesto obtenido en donde uno o ambos grupos de R_6 son formilo con un borohidruro de metal alcalino para obtener un compuesto en donde el grupo o grupos se convierten en hidroximetilo, si se desea, someter un compuesto obtenido en donde un grupo R_6 es metilo y el otro es formilo a des-
- 10 cabonilación catalítica para preparar un compuesto en donde un grupo R_6 es metilo y el otro es hidrógeno, si se desea oxidar un compuesto obtenido o ambos grupos R_6 son formilo para preparar el compuesto correspondiente en donde uno o ambos grupos R_6 son carboxi, si se desea esterificar un compuesto obtenido en donde uno o ambos grupos R_6 son carboxi para obtener un compuesto en donde uno o ambos grupos R_6 son carbo-alcoxi inferior, y si se desea convertir un compuesto obtenido en donde R_7 es un grupo formador de sal básico en una sal de adición de ácido del mismo.
- 15
- 20 2º.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde R_1 y R_2 son hidrógenos, R_3 , R_4 y R_5 cada uno es metilo, X es O, R_7 es fenilo y un grupo R_6 es hidroximetilo y el otro es hidrógeno o metilo.
- 25 3º.- Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde se prepara un compuesto en donde cada uno de R_1 y R_2 es hidrógeno o alquilo inferior; ambos grupos R_6 son iguales y son hidrógeno, formilo, fenilo-alquilo inferior, hidroximetilo, carboxi, carbo-alcoxi inferior o alquilo inferior; y R_7 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenido inferior, di-alquilamino inferior-alqui-
- 30

lo inferior, morfolino-alquilo inferior, 1-pirrolidilo-alquilo inferior, 1-piperidilo-alquilo inferior, carbo-alcoxi-inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carboxamido-alquilo inferior, tiocarboxamido-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, 2- o 3-piridilo, fenilo, fenilo-alquilo inferior, tienilo, o alquilenos inferior divalente que tiene sus valencias en átomos de carbono diferentes y que unen entre sí dos de las mitades de 2,3,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirrol y en donde los grupos de fenilo o de fenilo alquilo inferior pueden además substituirse en el núcleo de fenilo mediante de 1 a 3 miembros del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxialquilo, metilendioxi, trifluorometilo, alcanollamino inferior, amino, di-alquilamino inferior, carboxílico, carboxamido, carbo-alcoxi inferior, alquilmercapto inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilmercapto inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo, nitro y sulfamóilo, y en donde la reacción principal consiste de la hidrólisis o tiorhidrólisis en un medio ácido y los pasos opcionales se limitan a la alquilación de R_1 y R_2 o R_7 , convertir un compuesto en donde X es O en uno en donde X es S, reducir un compuesto en donde cada R_6 es formilo en el compuesto correspondiente en donde cada grupo R_6 es hidroximetilo, oxidar cada grupo R_6 de formilo a carboxi, o esterificar un compuesto en donde cada grupo R_6 es carboxi en uno en donde cada grupo R_6 es carbo-alcoxi inferior.

30

4^a.- Procedimiento para preparar carboxamidas y

tiocarboxamidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

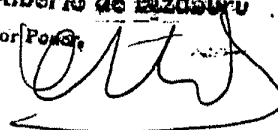
5

Madrid, **15 ABR. 1976.**

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Fianza



RTA.-