

Int. Cl.: C07D // A61K

437972

PATENTE DE INVENCION

Que por veinté años se solicita a favor de CHEMIE GRUNENTHAL GmbH, de nacionalidad alemana, con domicilio en 5190 Stolberg im Rheinland (Alemania), y que ha de recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL -

5

=====

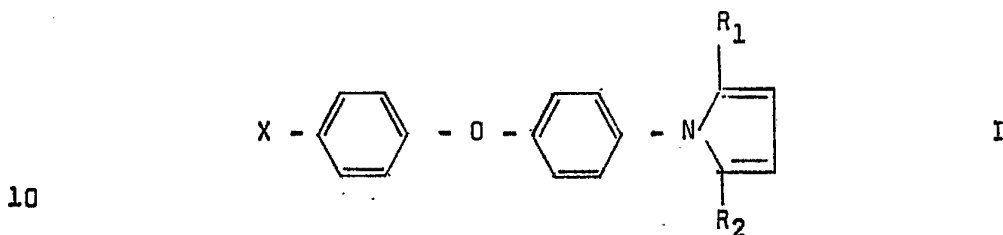
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva - en todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la obtención de nuevos derivados del pirrol, conforme se describe a continuación.

10

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados del pirrol con valiosas propiedades terapéuticas.

Los compuestos obtenibles conforme al invento corresponden a la fórmula general



15 en la que R_1 y R_2 son iguales o distintos y representan átomos de hidrógeno, radicales alcoholes con 1 a 3 átomos de carbono o bien radicales fenilos, y en la que X significa un átomo de halógeno.

20 Preferentemente se refiere el invento a la obtención de compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 y R_2 son iguales y significan átomos de hidrógeno o radicales alcoholes con 1 - 3 átomos de carbono, y X representa un átomo de halógeno.

25 Los compuestos de la fórmula general I son capaces de hacer descender sustancialmente el nivel de colesteroína y/o de triglicéridos en sangre. El ventajoso efecto de los nuevos compuestos puede demostrarse, por ejemplo, mediante el siguiente ensayo:

30 A ratas que habían sido alimentadas con una dieta rica en colesteroína (2 % de colesteroína, 1 % de ácido cólico), se les administró durante un periodo de 4 días, con la sonda esofágica, un compuesto de la fórmula general I -

en una dosis determinada, una vez al día. Con ello descendió el nivel de coles-
 terina de manera significativa con relación al nivel de coles-
 terina del grupo de control no tratado. Los resultados de tales ensayos con distintas
 5 concentraciones de compuestos de la fórmula general I han sido resumidos en las tablas siguientes:

	Sustancia	Dosis mg/kg	Colesterina		Peso corporal g	
			mg/100 ml	% de descenso	al comienzo	al final
10	Control	-	293±31	-	151±3	174±3
	Ejemplo 1	3	226±18	23	152±3	180±4
		10	145±12	51	152±3	180±4
		30	125±5	57	151±3	173±4
	Ejemplo 6	1	171±16	42	153±4	179±3
	Ejemplo 15	1	148±8	49	153±3	184±5
15	Ejemplo 16	1	208±10	29	152±4	179±5
		3	176±13	40	153±4	170±5
	Ejemplo 21	3	205±17	30	150±3	174±4
		10	120±4	59	150±4	174±5

20	Control	-	402±58	-	117±2	146±3
	Ejemplo 10	30	246±27	39	118±2	145±3
	Ejemplo 13	3	281±25	30	118±2	140±4
	Ejemplo 14	3	268±24	33	118±3	148±3
	Ejemplo 23	3	228±23	43	118±3	149±3
25	Ejemplo 25	3	260±19	35	118±2	149±2

En la tabla siguiente se aprecia que también los valores de triglicéridos en el suero se ven influenciados favorablemente:

Sustancia	Dosis mg/kg	Total de triglicéridos mg/100 ml	% de descenso	Peso corporal g al comienzo	al final
Control	-	147±12	-	145±3	167±4
Ejemplo. 1	1	99±10	33	145±4	174±4
5	3	83± 8	44	145±3	171±4

También la concentración de triglicéridos en el hígado se reduce a este respecto de manera importante estadísticamente.

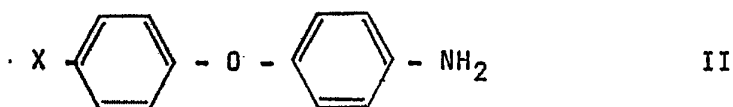
10 El tratamiento no tiene influencia en el peso total del cuerpo. Tampoco se pudo observar en un tratamiento prolongado influencia alguna sobre el peso del hígado de los animales tratados. De ello se desprende que la inducción de enzimas en el hígado, observable en muchos de los compuestos ya conocidos de acción reductora de la colessterina, no se
15 comprueba en los compuestos de la fórmula general I.

El éster etílico del ácido α -(p-clorofenoxi)-isobutírico (clofibratos) es hoy en día uno de los medicamentos más activos y mejor tolerados con acción reductora del
20 nivel de colessterina. En comparación con los clofibratos, los compuestos de la fórmula general I obtenibles conforme al invento son más activos y, por lo tanto, pueden ser empleados en dosis sustancialmente menores. Esta ventaja se desprende de manera inequívoca de la tabla siguiente:

Dosificación	Clofibratos mg/kg	Colessterina mg/100 ml	% de descenso
25	0 (Control)	438,0±47,6	-
	30	331,5±27,4	- 24
	100	303,0±42,7	- 31

30 Los compuestos de la fórmula general I se obtienen

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



en la que X tiene el significado citado anteriormente,

10 o bien una sal de este compuesto, con un compuesto de la fórmula general



20 en la que R₁ y R₂ tienen el significado mencionado anteriormente, o con un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula III, tal como, por ejemplo, un acetal, un acilal o un cetal, convenientemente en presencia de iones de hidrógeno y en condiciones deshidratantes. En lugar del compuesto de la fórmula general III pueden emplearse también éteres enólicos de cadena abierta o cíclicos derivados del mismo, éteres enólicos, éteres α-halogenados, dialcoholes

25 o cetonas alcohólicas, o bien polímeros de los mismos. Por derivados cíclicos del compuesto de la fórmula general III se entienden preferentemente derivados del tetrahidrofurano.

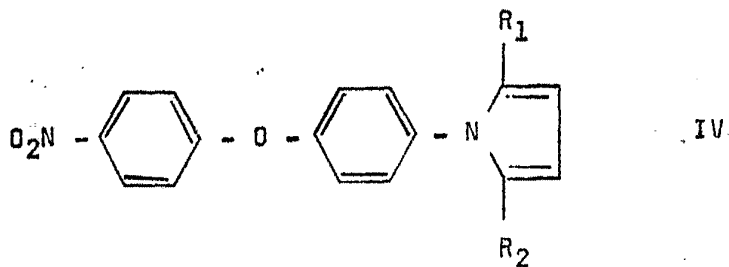
30 Como derivados reactivos del compuesto de la fórmula general III pueden citarse: Succinaldehído-mono-diethyl

acetal, succinaldehido-bis-dimetilacetal o succinaldehido-bis-dietilacetal, así como acilales como el succinaldehido 1,1-diacetato, éteres enólicos como el 1,4-difenoxi-butadieno, o ésteres enólicos como el 1,4-diacetoxi-bütadieno. Pueden emplearse asimismo compuestos como 2,5-dimetoxi, 2,5-dietoxi, 2,5-dipropoxi o 2,5-difenoxi-tetrahydrofurano, o bien también 2,5-diacetoxi-tetrahydrofurano. Como ejemplos de éteres α -halogenados se pueden citar el 2,5-dicloro-tetrahydrofurano o el 2,5-dibromo-tetrahydrofurano. También es posible emplear, por ejemplo, 2-aliloxi-5-clorotetrahydrofurano.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de disolventes. Como disolventes son apropiados los alcoholes y los ácidos carboxílicos. Ahora bien, pueden emplearse también disolventes inertes, tales como hidrocarburos alifáticos o aromáticos, éteres o hidrocarburos aromáticos o alifáticos clorados. Pueden agregarse además agentes de condensación ácidos. Como tales se pueden utilizar, por ejemplo, el ácido acético o el ácido p-toluolsulfónico. Si se emplean éteres α -halogenados derivados de compuestos de la fórmula general III, se agregan convenientemente agentes fijadores de protones, tales como, por ejemplo, aminas terciarias alifáticas o aromáticas. Al mismo tiempo se puede utilizar la amina también como disolvente.

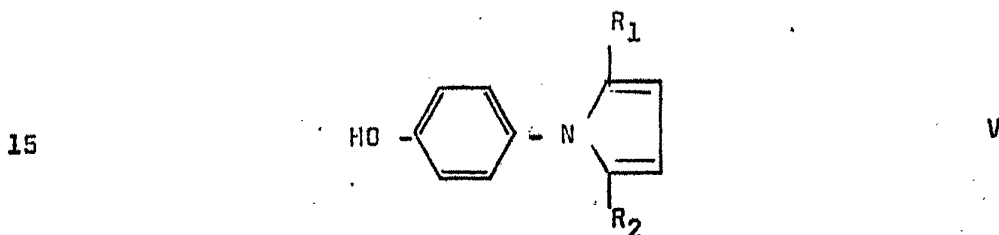
La reacción puede practicarse a temperatura ambiente o a temperatura elevada, convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente empleado.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden obtener también si en un compuesto de la fórmula general -



en la que R y R tienen el significado indicado anteriormente, se transforma el grupo nitro, de manera en sí conocida, en un grupo amino, y se intercambia éste por un átomo de halógeno.

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse asimismo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



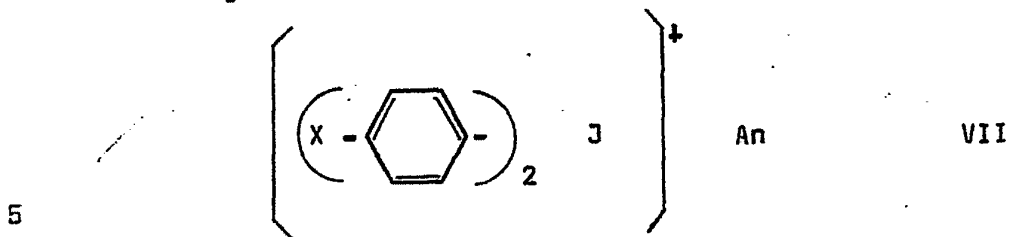
20 en la que R y R tienen el significado indicado anteriormente, con un compuesto de la fórmula general



25 en la que X tiene el significado indicado anteriormente, en las condiciones de una formación de éter.

30 El grupo hidroxilo fenólico del compuesto de la fórmula general V puede emplearse a este respecto también en forma de un grupo éster activado. El compuesto de la fórmula general VI se emplea en esta variante del procedimiento preferentemente en forma dímica, como sal de yodonio de la fór-

mula general



en la que X representa un átomo de halógeno, y -
An⁻ significa un anión. La reacción se puede llevar a cabo
en presencia de una sustancia de reacción alcalina, por ejem-
10 plo de un alcoholato metálico, de manera conveniente emplean-
do un alcohol como disolvente.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos -
por uno cualquiera de los procedimientos descritos anterior-
mente, pueden ser empleados en formas de medicamentos corres-
pondientemente dosificados para administración por vía ente-
15 rel o parenteral. Si así se desea, se pueden combinar tam-
bién con otras sustancias activas. Estas otras sustancias
activas pueden actuar en el mismo sentido, pero también pue-
den, por ejemplo, servir para influir en el metabolismo hi-
drocarbonado o en el metabolismo proteico. Para la prepara-
20 ción de formas adecuadas de medicamentos, las sustancias ac-
tivas se mezclan con sustancias auxiliares inorgánicas u -
orgánicas, farmacológicamente indiferentes. Como sustancias
auxiliares se emplean, por ejemplo:

25 Para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco,
ácido esteárico, estearato de magnesio, etcétera;

para jarabes, gotas y similares: sacarosa, azúcar
invertido, solución de glucosa y otros;

30 para inyectables: agua, alcoholes mono o polivalen-
tes, aceites vegetales y similares;

para supositorios: aceites y ceras naturales o endurecidos, y otros más.

5 Los preparados pueden contener además agentes apropiados de conservación, estabilizadores, mojantes, disolventes auxiliares, edulcorantes y colorantes, así como sustancias aromáticas.

10 Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle. Los datos sobre temperaturas están todos ellos sin corregir. En la realización de los ejemplos no se pretendió alcanzar rendimientos máximos.

Ejemplo 1

15 22 g de 4-amino-4'-clorodifeniléter (H.A.Scarborough J. Chem. Soc. 2365 (1929)) y 13,2 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidro-furano se disuelven en 75 ml de ácido acético glacial y, agitando, se calientan durante 60 minutos a 100° C. Al enfriar a temperatura ambiente, se obtiene el 1-[4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil]-pirrol en forma de cristales de color pardo. Se filtra, se lave con ácido acético glacial frío, y se seca sobre hidróxido potásico. El producto bruto así obtenido se destila a 0,05 Torr y un intervalo de ebullición de 170 - 20 180°C. Después de recristalizar desde alcohol se obtienen cristales blancos en forma de escamas, puros analíticos, de un punto de fusión de 92 - 93° C y con un rendimiento de - 16,9 g, es decir, de 62,8 % del teórico.

25 Ejemplo 2

30 Se procede como en el ejemplo 1, si bien empleando 19 g de 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano (N.Elming et al., Acta Chemica Scandinavica 6, 535 (1952)) en lugar de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano. El 1-[4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil]-pirrol resultante es idéntico al producto obtenido conforme al

ejemplo 1.

Ejemplo 3

A una solución de 2,42 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter en 10 ml de piridina anhidra se agregan a gotas,
5 agitando y en el transcurso de un minuto, 1,41 g de 2,5-dicloro-tetrahidrofurano (H. Gross, Chem Ber. 95, 83 (1962)). La mezcla de la reacción se caldea 2 minutos hasta hervir moderadamente y, después de enfriada a temperatura ambiente, se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico diluido y
10 agua de hielo. El sedimento, de color parduzco, se trata de manera análoga al ejemplo 1. El producto de la reacción es idéntico al compuesto obtenido conforme al ejemplo 1.

Ejemplo 4

14,1 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter, 5,5 g de
15 dialdehído succínico (J. Fakstorp, J.Am.Chem.Soc. 72, 872 (1950) y 50 ml de ácido acético glacial, se calientan durante 60 minutos a 100° C, agitando bien. El 1- $\sqrt{4}$ -(4'-cloro fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -pirrol cristaliza lentamente al enfriar a temperatura ambiente. El tratamiento ulterior se lleva a
20 cabo tal como ha sido descrito en el ejemplo 1. El rendimiento asciende a 12,8 g, es decir, a 74,5 % del teórico. El punto de fusión asciende a 93° C después de recrystalizar desde etanol.

Ejemplo 5

25 1,3 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter, 1 g de diacetoxi-butadieno (M. Lora et al., ref Chemical Abstracts 54, 5449 h (1960)) y 10 ml de ácido acético glacial se calientan 90 minutos al baño de maría hirviendo, y se terminan de tratar de manera análoga al ejemplo 1. El producto de la reac-
30 ción es idéntico al obtenido de acuerdo con el ejemplo 1.

Ejemplo 6.

44 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter se disuelven en 100 ml de alcohol absoluto hirviendo. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y se agregan 26,0 ml de hexan-
5 dion-(2,5) y 0,5 ml de ácido acético glacial. La mezcla de la reacción se calienta 3 horas a reflujo, agitando. Al en-
friar se obtiene el 1-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-2,5-dimetil pirrol en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 133 - 134° C después de recristalización desde etanol.
10 Rendimiento: 51, g, es decir. 85,5 % del teórico.

Ejemplo 7

27,8 g de 1-4-(4'-amino-fenoxi)-fenil-2,5-dimetil-
15 pirrol se disuelven en 50 ml de ácido acético glacial, calen-
tando, y después de enfriar hasta temperatura ambiente, se
incorporan 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de
agua. A continuación se diazota a 0 hasta + 4° C con una so-
lución de 6,9 g de nitrito sódico en 20 ml de agua. Agregan-
do cloruro de cobre-(I), la sal de diazonio resultante se
transforma en el 1-4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil-2,5-dimetil-
20 pirrol. El compuesto resultante funde a 133-134° C, y es
idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 6.

La amina empleada en el presente ejemplo como pro-
ducto de partida, se obtiene de la manera siguiente:

Una solución de 22,4 g de 1-(4-hidroxi-fenil)-2,5-
25 dimetil-pirrol (J. H. Burckhalter et al., J. Am. Chem. Soc 68
1894 (1946)), 15,7 g de 4-cloro-nitrobenzeno y 4,8 g de hi-
dróxido sódico en 100 ml de dimetilsulfóxido, se caldea -
24 horas a 90° C. Después de enfriar hasta temperatura am-
biente, se vierte la mezcla de la reacción en agua debilmen-
30 te alcalina, y se extrae tres veces, cada una de ellas con

100 ml de cloroformo. Los extractos reunidos se lavan con agua neutra, se secan sobre sulfato sódico y se concentran mediante desecación en el vacío. El residuo se recrystaliza desde alcohol. Se obtiene así el 1-[4-(4'-nitro-fenoxi)-fenil]-2,5-dimetil-pirrol de un punto de fusión de 138 - 140°C.

30,8 g del compuesto de más arriba se disuelven en 170 ml de tetrahidrofurano absoluto y 85 ml de alcohol absoluto y, después de agregarse níquel Raney, se hidrogena bajo presión normal.

Después de aceptada la cantidad de hidrógeno calculada, se separa el catalizador. Se elimina el disolvente en el vacío, a una temperatura del baño de 40°C. El producto cristalino bruto restante se purifica hirviendolo con 200 ml de alcohol. El 1-[4-(4'-amino-fenoxi)-fenil]-2,5-dimetil-pirrol obtenido de esta modo funde a 161 - 162°C.

Ejemplo 8

A una solución de 4.58 g de sodio en 100 ml de metanol absoluto se agregan 37 g de 1-(4-hidroxi-fenil)-2,5-dimetil-pirrol y 26 g de bromuro de bis-(4-cloro-fenil)-yoduro (F.M. Beringer. J.Am.Chem.Soc. 81, 342 (1959)). La mezcla de la reacción se calienta 24 horas a reflujo, agitando y bajo exclusión de humedad. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se concentra mediante desecación en el vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo, y se lava con lejía sódica 1n, y seguidamente con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se obtiene, mediante destilación fraccionada a 0,05 Torr, el 1-[4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil]-2,5-dimetil-pirrol, que hierve a 175-185°C. Después de recrystalizado desde etanol, el compuesto funde a 133-134°C, y es idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 6.

Ejemplo 9

Se procede como en el ejemplo 6, y a partir de 3,84g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 3,3 g de decandion-(4,7) - (O. Dann. Arch. d. Pharmazie, 292, 508 (1959)) se obtiene el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil-2,5-dipropil-pirrol con un punto de ebullición de 170 - 173^o y 0,05 Torr. El rendimiento asciende a 3,5 g, es decir, a 56,5 % del teórico.

Ejemplo 10

22 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 16 g de 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofurano (N. Elming, Acta Chemica Scandinavica 6, 867 (1952)) se disuelven en 75 ml de ácido acético glacial, agitando, y se calientan 90 minutos a 100^oC. Al enfriar se obtiene el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil-2-metil-pirrol en forma de aceite. El producto bruto se purifica mediante destilación a presión reducida (0,1 Torr). El intervalo de ebullición asciende a 160 - 166^o C. Rendimiento: 26,1g es decir 92,5 % del teórico. Después de recrystalar desde un poco de etanol, el compuesto funde a 79^o C.

Ejemplo 11

22 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 9 g de 4-oxo-pentanal-1,1-dimetilacetal (C. Harries, ref, Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4^a edición, tomo VI/3, página 269, editorial Georg Thieme, 1965) en 70 ml de ácido acético glacial se calientan 90 minutos a 100^o C, agitando. Al enfriar se obtiene el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-cloro-fenoxi)-fenil-2-metil-pirrol en forma de aceite. El tratamiento ulterior del producto bruto se realiza en la forma descrita en el ejemplo 10. El rendimiento asciende a 12,4 g, es decir, a 43,7 % del teórico. El punto de fusión asciende a 79^o C después de recrystalar desde etanol.

Ejemplo 12

Se procede como en el ejemplo 10, y a partir de -
22 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 17,5 g de 2,5-dime-
toxi-2-propil-tetrahidrofurano (J. Levisalles, Bull. Soc.
5 Chem. 997 (1957)) se obtiene el 1-/4-(4'-cloro-fenoxi)-fenil/
-2-propil-pirrol con un punto de ebullición de 193 - 195° C
y 0,4 Torr. El rendimiento asciende a 16,1 g, es decir, a -
52 % del teórico.

Ejemplo 13

10 11,0 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 8,63 g de
fenacilacetona (H. Helberger, Annalen der Chemie 522, 274
(1936)) se mezclan con 0,5 ml de ácido glacial acético y,
bajo exclusión de humedad, se calientan 4 horas al baño de
maría hirviendo. Recristalizando desde etanol absoluto el
15 producto fundido frío, se obtiene el 1-/4-(4'-cloro-fenoxi)-
fenil/-2-metil-5-fenil-pirrol en forma de cristales blancos
de un punto de fusión de 130 - 131° C. El rendimiento ascien-
de a 14,5 g, es decir, a 80,5 % del teórico.

Ejemplo 14

20 12,9 g de 4-amino-4'-cloro-difeniléter y 14,1 g de
1,2-dibenzoil-etano (P.S. Baily et al., J. Am. Chem. Soc. 70,
2412 (1948)) se disuelven en 120 ml de ácido acético glacial,
y se calientan 2 horas a 110° C. Al enfriar y dejar reposar
a temperatura ambiente, se obtiene el 1-/4-(4'-cloro-fenoxi)-
25 -fenil/-2,5-difenil-pirrol con un punto de fusión de 227-
228° C después de recristalizado desde etanol. El rendimien-
to asciende a 22 g, es decir, a 88,5 % del teórico.

Ejemplo 15

30 20,3 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter (Matsuoka,
Hideko et al., Chemical Abstracts 76, 126517m (1972)) y

13,2 g de 2,5-dimetoxi-tetrahydrofurano son hechos reaccionar entre si de manera análoga al ejemplo 1. El 1- $\sqrt{4}$ -(4-flúor-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -pirrol, que cristaliza lentamente al enfriarse a temperatura ambiente, se succiona después de reposar -
5 durante bastante tiempo a temperatura ambiente, y se lava con un poco de ácido acético glacial. Después de recristalizado desde alcohol, el compuesto funde a 76° C. Rendimiento: 10 g, es decir, 39,5 % del teorico.

Ejemplo 16

10 Se procede lo mismo que en el ejemplo 6, obteniéndose a partir de 20,3 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter y 13 ml de hexandiól-2,5 al 1- $\sqrt{4}$ -(4-flúor-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2,5-dimetil-pirrol, con un punto de fusión de 105° C después de recristalizado desde etanol. Rendimiento: 27,4 g, es decir
15 97,5 % del teorico.

Ejemplo 17

Se procede del mismo modo que en el ejemplo 9, obteniéndose a partir de 4,8 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter y 5,8 g de decandiól-(4,7) el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-flúor-fenoxi)-
20 fenil $\sqrt{7}$ -2,5-dipropil-pirrol, con un punto de ebullición de 160 - 162° C y 0,05 Torr. El rendimiento asciende a 5,1 g, es decir, a 63,7 % del teorico.

Ejemplo 18

Se procede lo mismo que en el ejemplo 10, obteniéndose a partir de 20,3 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter y
25 16 g de 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahydrofurano el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-flúor-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-metil-pirrol, con un punto de ebullición de 175 - 177° C a una presión de 0,4 Torr. La sustancia funde a 65 - 66° C, después de recristalizada desde éter de petróleo. El rendimiento asciende a 16,4 g, es decir, a
30

61,5% de la teoría.

Ejemplo 19

Se procede lo mismo que en el ejemplo 13, obteniéndose a partir de 10,1 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter y
5 8,63 g de feancilacetona el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-flúor-fenoxi)-fenil- $\sqrt{7}$ -2-metil-5-fenil-pirrol. La sustancia funde a 148 - 150° C después de recristalizada desde isopropanol. El rendimiento asciende a 13,9 g, es decir, a 81 % del teórico.

Ejemplo 20

10 Se procede lo mismo que en el ejemplo 14, obteniéndose a partir de 20,3 g de 4-amino-4'-flúor-difeniléter y 23g de 1,2-dibenzoil-etano el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-flúor-fenoxi)-fenil- $\sqrt{7}$ -2,5-difenil-pirrol. La sustancia funde a 208 - 210° C después de recristalizada desde etanol. El rendimiento asciende a 30,4g,
15 es decir, a 75,1 % del teórico.

Ejemplo 21

26,4 g de 4-amino-4'-bromo-difeniléter (C. M. Suter J. Am. Chem. Soc. 51, 2584 (1929) y 13,2 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se disuelve en 75 ml de ácido acético glacial y se calientan 60 minutos a 100° C, agitando vigorosamente. Al enfriar, se obtiene el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-bromo-fenoxi)-fenil- $\sqrt{7}$ -pirrol en forma de cristales a manera de escamas. Después de recristalizar desde alcohol, el punto de fusión asciende a 113° C. Rendimiento: 27,4 g, es decir, 87,7 % del teórico.
25

Ejemplo 22

Se procede del mismo modo que en el ejemplo 6, obteniéndose a partir de 26,4 g de 4-amino-4'-bromo-difeniléter y 13 ml de hexandión-(2,5) el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-bromo-fenoxi)-fenil- $\sqrt{7}$ -2,5-dimetil-pirrol, con un rendimiento de 32 g, es
30

decir, 93,5 % del teórico. Después de recristalizado desde etanol, el compuesto funde a 122° C.

Ejemplo 23

Se procede lo mismo que en el ejemplo 10, obteniéndose a partir de 26,4 g de 4-amino-4'-bromo-difeniléter y 16 g de 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofurano el 1-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil/-2-metil-pirrol, con un punto de ebullición de 202 - 204° C (1 Torr). El rendimiento asciende a 24 g, es decir, a 73,3 % del teórico. La sustancia funde a 81 - 82° C después de recristalizada desde alcohol.

Ejemplo 24

Se procede lo mismo que en el ejemplo 13, obteniéndose a partir de 13,2 g de 4-amino-4'-bromo-difeniléter y 8,63 g de fenacilacetona el 1-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil/-2-metil-5-fenil-pirrol. La sustancia funde a 124° C después de recristalizada desde etanol. El rendimiento asciende a 16,6 g, es decir, a 82,2 % del teórico.

Ejemplo 25

Se procede lo mismo que en el ejemplo 14, obteniéndose a partir de 13,2 g de 4-amino-4'-bromo-difeniléter y 11,9 g de dibenzoil-etano el 1-4-(4'-bromo-fenoxi)-fenil/-2,5-difenil-pirrol. La sustancia funde a 215 - 218° C después de recristalizada desde etanol. El rendimiento asciende a 19 g, es decir, a 82,6 % del teórico.

Ejemplo 26

31,3 g de 4-amino-4'-yodo-difeniléter (H.A. Scarborough, J. Chem. Soc. 2366 (1929)) y 13,2 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano se hacen reaccionar entre sí de manera análoga al ejemplo 1, empleándose la doble cantidad de ácido acético glacial. Al enfriar a temperatura ambiente se -

obtiene el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-yodo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -pirrol en forma de cristales a manera de escamas, de un punto de fusión de 144-145° C después de recristalizados desde etanol. El rendimiento asciende a 26 g, es decir, a 72 % del teórico.

5 Ejemplo 27

Se procede del mismo modo que en el ejemplo 6, obteniéndose a partir de 31,1 g de 4-amino-4'-yodo-difeniléter y 13 ml de hexandiól-(2,5) el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-yodo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2,5-dimetil-pirrol en forma de agujas blancas, de un punto de fusión de 139° C después de recristalizadas desde etanol. El rendimiento asciende a 35,4 g, es decir, a 91 % del teórico.

10 Ejemplo 28

De manera análoga al ejemplo 10 se hacen reaccionar entre sí 15 g de 4-amino-4'-yodo-difeniléter y 7 g de 2,5-dimetoxi-2-metil-tetrahidrofurano. El ácido acético glacial se expulsa mediante destilación en el vacío, y el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-yodo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-metil-pirrol se disuelve con alcohol caliente a partir del residuo de color pardo oscuro. El derivado del pirrol funde a 53 - 55° C después de recristalizado desde éter de petróleo. El rendimiento asciende a 10,4 g, es decir, a 57,9 % del teórico.

20 Ejemplo 29

Se procede del mismo modo que en el ejemplo 13, obteniéndose a partir de 15,6 g de 4-amino-4'-yodo-difeniléter y 8,63 g de fenacilacetona el 1- $\sqrt{4}$ -(4'-yodo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-metil-5-fenil-pirrol. La sustancia funde a 109 - 110°C después de recristalizada desde etanol. El rendimiento asciende a 15,8 g, es decir, a 70 % de la teórica.

Ejemplo 30

Se procede del mismo modo que en el ejemplo 14, obteniéndose a partir de 15,6 g de 4-amino-4'-yodo-difeniléter y 11,9 g de dibenzoil-etano, empleando para ello la doble cantidad de ácido acético glacial, el 1-[4-(4'-yodofenoxi)-fenil]-2,5-difenil-pirrol. El producto bruto que cristaliza se hierve con 100 ml de etanol, El rendimiento asciende a 15,5 g, es decir, a 60,5 % del teórico. La sustancia funde a 235° C.

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

NOTA DE REIVINDICACIONES

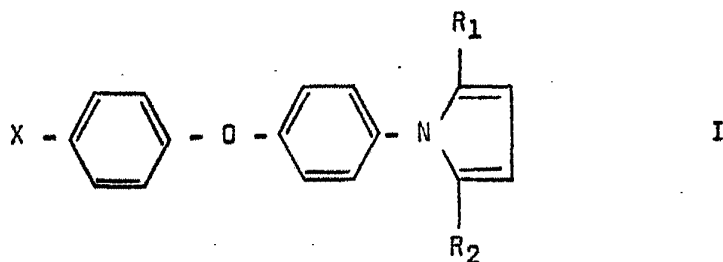
15

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de CHEMIE GRÜNTHAL GmbH, con domicilio en 5190 Stolberg im Rheinland (Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

20

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del pirrol de la fórmula general

25

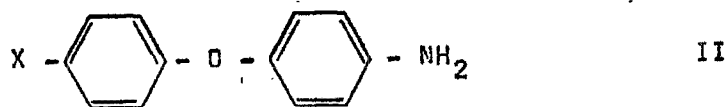


30

en la que R₁ y R₂ son iguales o distintos y representan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con

1 a 3 átomos de carbono, o bien radicales fenilos,
y en la que X significa un átomo de halógeno, ca-
racterizado

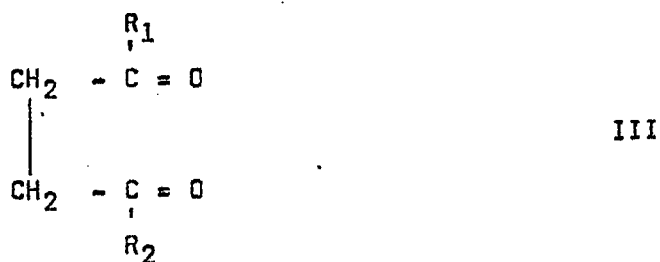
5 a) porque se hace reaccionar un compuesto de la
fórmula general



10

en la que X tiene el significado citado anterior-
mente, o bien una sal de este compuesto, con un compuesto
de la fórmula general

15

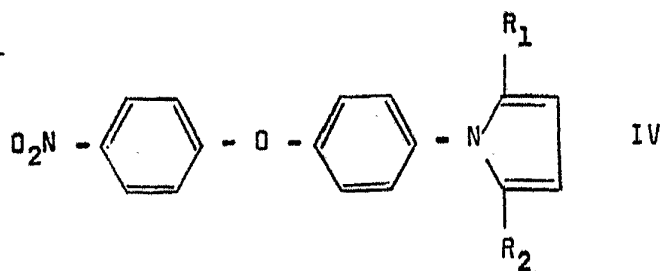


20

en la que R₁ y R₂ tienen el significado mencionado
anteriormente, o con un derivado monómero o polímero, abier-
to o cíclico, reactivo de función equivalente, de la fórmu-
la general III, a temperatura ambiente o temperatura eleva-
da, o

25

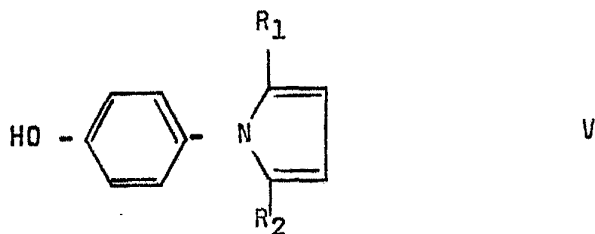
b) porque en un compuesto de la fórmula general



5

en la que R_1 y R_2 tienen el significado citado anteriormente se reduce el grupo nitro a grupo amino, y éste se sustituye por un átomo de halógeno, o

10 c) porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



15

en la que R_1 y R_2 tienen el significado mencionado anteriormente, o un derivado reactivo de un compuesto de la fórmula general V, con un compuesto de la fórmula general

20



25 en la que X tiene el significado citado anteriormente, o con un derivado reactivo monómero o dímero de un compuesto de la fórmula general VI, en las condiciones de formación de un éter.

30 2.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del pirrol de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, como derivado reactivo de un compuesto

de la fórmula general III, se emplea 2,5-dimetoxi, 2,5-dietoxi ó 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano.

5 3.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del pirrol de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción lleva a cabo a 75 hasta - 125° C.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL PIRROL".

10 Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de veintidos hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 27 de Mayo de 1975

P.A. de CHEMIE GRUNENTHAL GmbH.

Victor Gil Vega

