

ESPAÑA

10 ES	11 NÚMERO 448408	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 31.5.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO 583.065	32 FECHA 2.6.75	33 PAIS estadounidense
---	--------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CO7D/AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS 5-AROLL-1- AIQUIL(INFERIOR)PIRROL-2-ACETICOS.
--

71 SOLICITANTE (S) McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Camp Hill Road, Fort Washington Pennsylvania, Estados Unidos.
72 INVENTOR (ES) John Carson, de nacionalidad estadounidense.
73 TITULAR (ES) El mismo solicitante.
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 RESUMEN DE LA INVENCION

Un procedimiento de aroilación de ésteres y nitrilos de ácidos 1-alquilpirrol-2-acéticos sin emplear el tipo habitual de catalizador Friedel-Crafts.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En los intentos de aroilación de pirroles N-sustituídos en la posición α se encuentran varios problemas experimentales que impiden la obtención de altos rendimientos. Uno de estos problemas atañe a la distribución resultante de isómeros α y β de los productos aroilados. Es sabido que el ataque electrofílico se produce más rápidamente en la posición α que en la β de los anillos heteroaromáticos de 5 miembros con un heteroátomo. Sin embargo, entre estos heterociclos, se ha citado que los pirroles { véase Int. J. Sulfur Chem., C, 7, 64 (1972) } son los que presentan la peor relación de isómero α a isómero β en las reacciones de sustitución electrofílica (furano > tiofeno >> pirrol).

15 Otro problema atañe al uso de catalizadores de acilación. La coordinación del nitrógeno pirrólico con los ácidos de Lewis generalmente utilizados como catalizadores en una reacción del tipo de Friedel-Crafts impide la reacción. Además, el uso de catalizadores ácidos de Lewis más fuertes, como cloruro de aluminio, puede inducir la polimerización de los pirroles. Aunque se conocen ejemplos de acilaciones no catalizadas de pirroles N-sustituídos con agentes acilantes alifáticos { v.g. véase Ber. 47, 2427 (1910); Liebigs. Ann. Chem., 721, 105 (1969) }, su reacción con agentes acilantes aromáticos en ausencia de catalizador no ha sido citada. La aroilación de pirroles N-no sustituídos ha sido realizada
20
25
30 utilizando bases {v.g. véase Liebigs. Ann. Chem., 724, 137

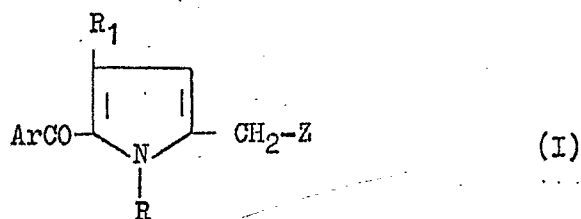
1 (1969) y 733, 27. (1970)}. La base actúa extrayendo un pro-
tón del nitrógeno cíclico y, en estas reacciones, el anión
pirrol es el intermediario reactivo. Sin embargo, este tipo
de reactividad no es posible cuando el átomo de nitrógeno
5 contiene un sustituyente.

La aroilación de derivados de ácidos 1-alkilpirrol-
2-acéticos mediante una reacción del tipo de Friedel-Crafts
con un catalizador de $AlCl_3$ ha sido descrita en la patente
estadounidense nº 3.752.826. Sin embargo, son típicos de es-
ta reacción rendimientos bajos y formación de cantidades sus-
10 tanciales del isómero β indeseado {véase J. Med. Chem., 14,
nº 7, 647 (1971)}.

El procedimiento no catalizado de esta invención
constituye una mejora en la preparación de pirroles α -aroi-
15 dos de fórmula (I) sobre los métodos catalizados convencio-
nales. No solamente se obtienen ventajas económicas gracias
a la eliminación del catalizador sino que se obtienen mejo-
res rendimientos del producto (I) esencialmente exento de
los correspondientes isómeros β -aróilicos.

20 DESCRIPCION DEL INVENTO

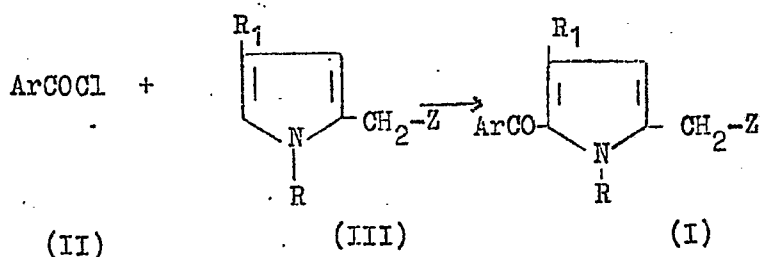
Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de derivados de ácido 5-aroil-1-alkil(inferior)-
20 pirrol-2-acético de fórmula (I), cuyos derivados poseen acti-
vidad anti-inflamatoria (véase la patente estadounidense
25 nº 3.752.826):



1 donde R es alquilo inferior; R₁ es un miembro seleccionado
entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; Z
es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CN y
5 COO(alquilo inferior); y Ar es un miembro seleccionado entre
el grupo formado por fenilo, tienilo, nitrofenilo, metiltio-
fenilo, trifluormetilfenilo y fenilo sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados cada uno de ellos entre el grupo
formado por alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;
10 con la condición de que, cuando R₁ es alquilo inferior, en-
tonces Z es COO(alquilo inferior).

En el sentido utilizado aquí, "alquilo inferior" y
"alcoxi inferior" representa hidrocarburos saturados de ca-
dena lineal o ramificada, de 1 a unos 5 átomos de carbono,
como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, buti-
15 lo, pentilo y alquilos similares y los correspondientes alco-
xis como metoxi, etoxi, isopropoxi, etc. y el término haló-
geno es genérico de cloro, bromo, fluor y yodo.

De acuerdo con esta invención, se utiliza como agen-
te acilante un cloruro de aroilo de fórmula (II), donde Ar
es el descrito anteriormente, para reaccionar con un deriva-
do de ácido 1-alquil(inferior)pirrol-4-R₁-2-acético de fór-
20 mula (III), donde R, R₁ y Z son los definidos anteriormente,
en un disolvente orgánico aprótico, en ausencia de cataliza-
dor y a una temperatura suficiente para que la aroilación
transcurra a velocidad conveniente.
25



1 Son típicos de los disolventes apróticos que pueden
ser utilizados los hidrocarburos aromáticos como, por ejem-
plo, benceno, tolueno, xileno, p-cimeno y similares; los hi-
drocarburos aromáticos sustituidos como, por ejemplo, cloro-
5 benceno, diclorobenceno, nitrobenceno, benzonitrilo y simi-
lares; las parafinas como, por ejemplo, metilciclohexano,
octano y similares; los halocarburos como, por ejemplo, clo-
ruro de metileno, cloroformo, tetracloroetano, tetracloro-
etileno y similares; los éteres como, por ejemplo, éter die-
10 tílico, diglima y similares; las cetonas como, por ejemplo,
metiletilcetona, ciclohexanona y similares; los ésteres como
butirato de etilo y similares; los nitroalcanos como nitro-
propano y similares; disulfuro de carbono y similares.

15 La temperatura de la reacción depende de las reactivi-
dades del cloruro de aroilo (II) y del precursor pirrólico
particular (III). Por ejemplo, para los precursores pirróli-
cos donde R_1 es alquilo inferior y Z es COO(alquilo inferior),
la aroilación transcurrirá adecuadamente a la temperatura am-
20 biente (20-27°C), aunque pueden emplearse temperaturas ele-
vadas hasta la de reflujo del disolvente para aumentar la
velocidad de reacción. Los precursores pirrólicos donde R_1
es hidrógeno y Z es COO(alquilo inferior) pueden ser aroila-
dos a una velocidad de reacción conveniente, a temperaturas
comprendidas entre 50 y 250°C y para los precursores pirró-
25 licos donde R_1 es hidrógeno y Z es CN, se encontrará una ve-
locidad de reacción conveniente en el intervalo de 80° a
300°C. Preferiblemente, las reacciones de α -aroilación de
este invento se realizan a una temperatura comprendida en-
30 tre 50°C como mínimo y las temperaturas de reflujo más altas
de acuerdo con el disolvente particular empleado.

1 La reacción puede llevarse a cabo empleando cantida-
des esencialmente equivalentes de sustancias reaccionantes
(II) y (III), aunque puede utilizarse un exceso del agente
5 acilante (II) para garantizar una reacción completa. En es-
tos casos, cuando hay cloruro de aroilo residual todavía pre-
sente una vez terminada la reacción, pueden emplearse los
reactivos habituales como, por ejemplo, una base como un hi-
dróxido de metal alcalino, v.g. hidróxido sódico o potásico,
o una diamina, v.g. N,N-dimetilaminopropilamina, para reac-
10 cionar con el exceso de cloruro de aroilo y facilitar su se-
paración del producto deseado (I):

15 El procedimiento de aroilación no catalizada de esta
invención da sorprendentemente mejores rendimientos del pro-
ducto, éster o nitrilo de ácido 4-R₁-1-alkil(inferior)-5-
aroilpirrol-2-acético. Además, cuando R₁ es hidrógeno, la
relación habitual de α : β del producto en las reacciones de
acilación, es decir, la distribución de los isómeros α -aroil-
lado y β -aroilado, es desplazada considerablemente en favor
del producto α -sustituído. Por ejemplo, en la reacción de
20 Friedel-Crafts catalizada con AlCl₃ del cloruro de p-cloro-
benzoilo con 1-metilpirrol-2-acetonitrilo, se obtiene un ren-
dimiento del 21 % del producto α , 5-(p-clorobenzoil)-1-metil-
pirrol-2-acetonitrilo, y la relación de este isómero α al
correspondiente isómero β , 4-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-
25 2-acetonitrilo, es alrededor de 2,5:1 y en una reacción aná-
logamente catalizada de cloruro de p-toluoilo con 1-metil-
pirrol-2-acetonitrilo, se obtiene un rendimiento del 25 % del
producto α , 5-(p-toluoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo, con
una relación de isómero α a β de 3,7:1 { véase Carson y cola-
30 boradores, J. Med. Chem., 14, 646 (1971)}. Por el contrario,

1 la reacción no catalizada de cloruro de p-clorobenzoilo con
1-metilpirrol-2-acetonitrilo en xileno a reflujo durante
unas 24 horas da un 46 % del producto α correspondiente, con
una relación α/β de alrededor de 440:1; y la reacción no ca-
5 talizada de cloruro de p-toluoilo con 1-metilpirrol-2-aceto-
nitrilo en o-diclorobenceno a reflujo durante unas 4 horas,
da un 55 % del correspondiente producto α , con una relación
 α/β de 180:1 aproximadamente.

10 En contraste con las acilaciones citadas de otros
substratos heteroaromáticos utilizando trazas de catalizado-
res ácidos de Lewis { v.g. véase Synthesis, Octubre 1972,
pág. 533, y J. Am. Chem. Soc., 69, 1012 (1947)}, la adición
de pequeñas cantidades de estos catalizadores disminuye en
realidad la velocidad de aroilación de los precursores pirró-
15 licos (III), como se demuestra en el Ejemplo 3.

Los productos (I) del procedimiento de aroilación
de este invento pueden ser sometidos a hidrólisis para fa-
cilitar su aislamiento y recuperación. Por ejemplo, los és-
teres pueden ser hidrolizados a los ácidos correspondientes
20 y los nitrilos pueden ser convertidos por hidrólisis parcial
en las amidas correspondientes y por hidrólisis total en los
correspondientes ácidos.

25 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no
limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en
contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

1-Metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo

30 Se calienta a reflujo durante 68 horas una solución
de 11,5 g (0,075 moles) de cloruro de p-toluoilo y 6,0 g
(0,05 moles) de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 30 ml de

1 tolueno. Después se enfría la mezcla de reacción, se vierte
en una solución acuosa de N,N-dimetilaminopropilamina y se
5 diluye con cloroformo. Se separa la capa orgánica, se lava
sucesivamente con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se
seca sobre sulfato magnésico, se trata con carbón activo y
se evapora el disolvente a vacío. El residuo se cristaliza
en metanol para dar 5,8 g (rendimiento: 49 %) de un sólido
10 pardo, 1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo, p.f. 103-
105°C. No se produce ninguna cantidad significativa del co-
rrespondiente isómero 4.

EJEMPLO 2

15 Se calientan a reflujo unas soluciones de 7,0 g
(0,045 moles) de cloruro de p-toluoilo y 3,6 g (0,029 mo-
les) de N-metilpirrol-2-acetonitrilo en 20 ml de cada uno
de los disolventes indicados a continuación. Las velocidades
iniciales de la reacción se determinan al cabo de 6 horas
por cromatografía de gases. Los porcentajes de conversión en
1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo se encuentran en la
20 Tabla.

<u>Disolvente</u>	<u>Conversión, %</u>
o-diclorobenceno, p.e. 180°C	54
1,1,2,2-tetracloroetano, p.e. 146°C	37
p-cimeno, p.e. 177°C	32
xileno, p.e. 140°C	16
25 diglima, p.e. 161°C	30

EJEMPLO 3

30 Se calientan a reflujo unas soluciones de 7,0 g
(0,045 moles) de cloruro de p-toluoilo y 3,6 g (0,029 mo-
les) de N-metilpirrol-2-acetonitrilo en 20 ml de o-dicloro-
benceno, con un 1 % de cada uno de los catalizadores indica-

1 dos a continuación. Al cabo de 6 horas se determinan las velocidades iniciales de reacción por cromatografía de gases. Los porcentajes de conversión en 1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo se encuentran en la tabla.

5

<u>Catalizador</u>	<u>Conversión, %</u>
ninguno	54
FeCl ₃	35
I ₂	16
ZnCl ₂	20
10 TiCl ₄	20
SnCl ₄	25

EJEMPLO 4

15 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 4 horas, una solución de 30 g de 1-metilpirrol-2-acetonitrilo y 60 g de cloruro de p-toluoilo en 200 ml de o-diclorobenceno. La mezcla se concentra casi hasta sequedad, se diluye con 250 ml de cloruro de metileno y se lava sucesivamente con una solución acuosa de dimetilaminopropilamina, ácido clorhídrico diluido y solución de carbonato potásico. Por separación del disolvente orgánico se obtiene un residuo oleoso que cristaliza en 80 ml de metanol para dar 22,2 g (39 %) de 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetonitrilo. Se concentra el filtrado metanólico y el aceite residual se hidroliza a la amida calentando brevemente a reflujo con NaOH hidroetanólico (10 %). Se recoge el sólido que se separa dando 10,1 g (16,4 %) de 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetamida. Rendimiento total: 55,4 %.

20

25

30

1

EJEMPLO 5

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

5

Se agita a la temperatura ambiente en la oscuridad, durante 2 días, una solución de 7,24 g (0,04 moles) de 1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo y 11,1 g (0,06 moles) de cloruro de p-nitrobenzoilo en 30 ml de éter, bajo argón. El precipitado se recoge por filtración. Por recristalización en isopropanol se obtienen 11,2 g (rendimiento: 85 %) de 1,4-dimetil-5-(p-nitrobenzoil)pirrol-2-acetato de etilo en forma de cristales amarillos, p.f. 148-149°C.

10

EJEMPLO 6

5-(3,4-Diclorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo

15

Se calienta a reflujo durante 40 minutos una solución de 3,6 g de 1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo y 8,3 g de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en 20 ml de xileno y después se enfría. El sólido que se separa se recoge por filtración y se seca para dar 5,6 g (80 %) de 5-(3,4-diclorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acetato de etilo en forma de cristales blancos, p.f. 92-93,5°C.

20

EJEMPLO 7

25

A una solución de 15,4 g de cloruro de p-toluoilo y 32,5 g de cloruro estánnico en 100 ml de una mezcla 1:1 de 1,2-dicloroetano y nitrometano, enfriada a -20°C, se añaden 15,3 g de 1-metilpirrol-2-acetato de metilo durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se deja calentar a la temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas, con agitación. Después se trata con una solución diluída de ácido clorhídrico, se separan las capas y se concentra la capa orgánica. El análisis por cromatografía de gas-líquido del

30

1 aceite residual indica la presencia de 6 g de producto (rendimiento: 22 %). De este aceite se aisla un total de 4 g (15 %) de 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo, p.f. 117-118°C.

5

EJEMPLO 8

En la Tabla I se presenta una comparación de aroilaciones catalizadas frente a no catalizadas, empleando cantidades apropiadas de cloruros de aroilo (II) y precursores pirrólicos (III) bajo las condiciones indicadas.

10

15

20

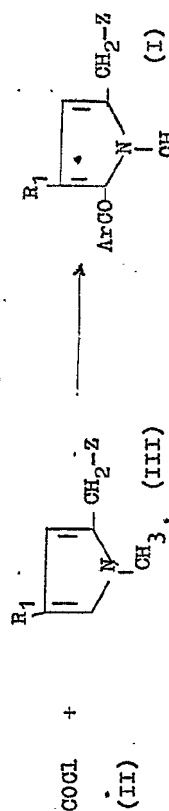
25

30



TABLA I

Ar	R ₁	Z	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo	(II):(III)	Rendimiento
p-Cl-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25 + 83	24 horas 20 minutos	2:1 1:1	46 % 21 %
p-Me-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	tolueno (ClCH ₂) ₂	110 25 + 83	68 horas 20 minutos	3:2 1:1	49 % 25 %
2-tienilo	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 5 + 83	24 horas 28 minutos	2:1 1:1	23 % 21 %
o-Cl-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 10 + 83	24 horas 23 minutos	2:1 1:1	26 % 10 %
p-CF ₃ -Ph	H	CN	ninguno SnCl ₄	xileno CH ₂ Cl ₂	140 -25 + 25	18 horas 1 hora	3:2 1:1	56 % 10 %
p-CH ₃ S-Ph	CH ₃	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25	3 horas 2 horas	1,2:1 1:1	64 % 12 %
p-MeO-Ph	H	COOMe	ninguno AlCl ₃	xileno CH ₂ Cl ₂	140 5	18 horas 30 minutos	1,5:1 1:1	64 % 7 %
p-NO ₂ -Ph	H	COOEt	ninguno AlCl ₃	CHCl ₃ CH ₂ Cl ₂	64 15 + 25	24 horas 30 minutos	3:2 1:1	40 % 19 %
p-Me-Ph	H	COOMe	ninguno SnCl ₄	xileno (ClCH ₂) ₂	140 -20 + 25	5 horas 2 h. 20 min.	2,4:1 1:1	92 % 22 %
Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25	3 horas 2 horas	1,2:1 1:1	71 % 24 %



1

5

10

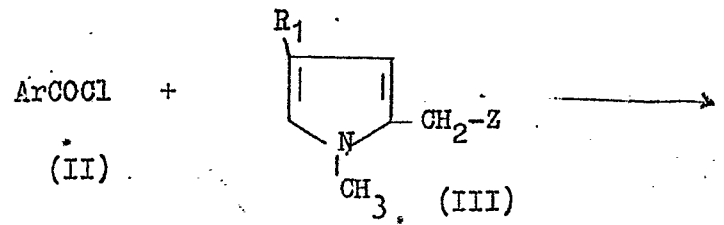
15

20

25

30

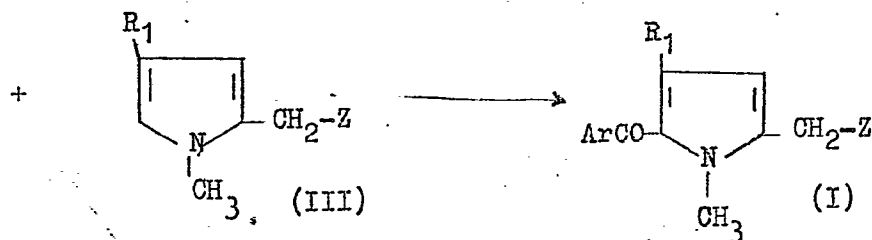
TABLA I



1
5
10
15
20
25
30

Ar	R ₁	Z	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)
p-Cl-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25 + 83
p-Me-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	tolueno (ClCH ₂) ₂	110 25 + 83
2-tienilo	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 5 + 83
o-Cl-Ph	H	CN	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 10 + 83
p-CF ₃ -Ph	H	CN	ninguno SnCl ₄	xileno CH ₂ Cl ₂	140 -25 + 25
p-CH ₃ S-Ph	CH ₃	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25
p-MeO-Ph	H	COOMe	ninguno AlCl ₃	xileno CH ₂ Cl ₂	140 5
p-NO ₂ -Ph	H	COOEt	ninguno AlCl ₃	CHCl ₃ CH ₂ Cl ₂	64 15 + 25
p-Me-Ph	H	COOMe	ninguno SnCl ₄	xileno (ClCH ₂) ₂	140 -20 + 25
Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25

TABLA I



<u>Catalizador</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Temp. (°C)</u>	<u>Tiempo</u>	<u>(II): (III)</u>	<u>Rendimiento</u>
ninguno	xileno	140	24 horas	2:1	46 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25 + 83	20 minutos	1:1	21 %
ninguno	tolueno	110	68 horas	3:2	49 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25 + 83	20 minutos	1:1	25 %
ninguno	xileno	140	24 horas	2:1	23 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	5 + 83	28 minutos	1:1	21 %
ninguno	xileno	140	24 horas	2:1	26 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	10 + 83	23 minutos	1:1	10 %
ninguno	xileno	140	18 horas	3:2	56 %
SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	-25 + 25	1 hora	1:1	10 %
ninguno	xileno	140	3 horas	1,2:1	64 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25	2 horas	1:1	12 %
ninguno	xileno	140	18 horas	1,5:1	64 %
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	5	30 minutos	1:1	7 %
ninguno	CHCl ₃	64	24 horas	3:2	40 %
AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	15 + 25	30 minutos	1:1	19 %
ninguno	xileno	140	5 horas	2,4:1	92 %
SnCl ₄	(ClCH ₂) ₂	-20 + 25	2 h 20 min.	1:1	22 %
ninguno	xileno	140	3 horas	1,2:1	71 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25	2 horas	1:1	24 %

TABLA I (continuación)

Ar	R ₁	Z	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo	(II):(III)	Rendimiento
p-F-Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25	4 horas 2 horas	1,1:1 1:1	79 % 25 %
p-Cl-Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25	20 minutos 2 horas	2:1 1:1	87 % 19 %

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I (continuaci

1	Ar	R ₁	Z	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)
	p-F-Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25
5	p-Cl-Ph	Me	COOEt	ninguno AlCl ₃	xileno (ClCH ₂) ₂	140 25
10						
15						
20						
25						
30						

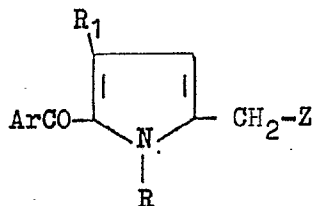
TABLA I (continuación)

<u>atalizador</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Temp. (°C)</u>	<u>Tiempo</u>	<u>(II):(III)</u>	<u>Rendimiento</u>
ninguno	xileno	140	4 horas	1,1:1	79 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25	2 horas	1:1	25 %
ninguno	xileno	140	20 minutos	2:1	87 %
AlCl ₃	(ClCH ₂) ₂	25	2 horas	1:1	19 %

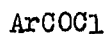
1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

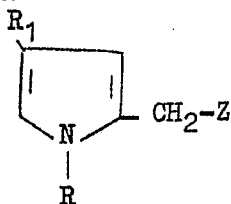
5 1. Un procedimiento de preparación de derivados de
ácidos 5-arcoil-1-alkil(inferior)pirrol-2-acéticos de fór-
mula:



que consiste en hacer reaccionar un cloruro de arcoilo de fór-
mula:



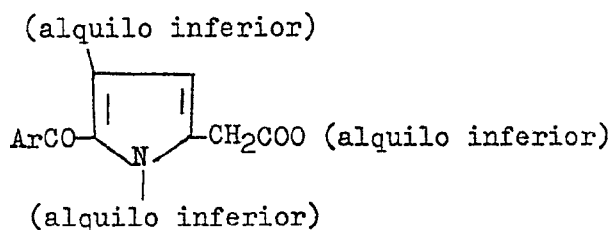
con un pirrol de fórmula:



25 en un disolvente aprótico y en ausencia de catalizador, don-
de en las fórmulas anteriores R es alquilo inferior, R₁ es
un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
no y alquilo inferior, Z es un miembro seleccionado entre
el grupo formado por CN y COO(alquilo inferior) y Ar es un
miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo, tie-
nilo, nitrofenilo, metiltiofenilo, trifluormetilfenilo y fe-
nilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada
30 uno de ellos entre el grupo formado por alquilo inferior,
alcoxi inferior y halógeno.

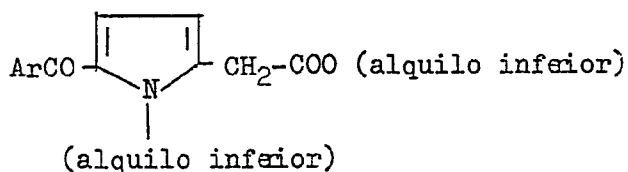
1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizada porque la reacción se lleva a cabo a un tempe-
ratura de entre 50°C y la temperatura de reflujo del disol-
vente.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque el compuesto obtenido tiene la fórmula si-
guiente:



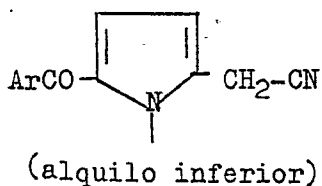
15 y la reacción se lleva a cabo a un temperatura entre la
temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del di-
solvente.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque el compuesto obtenido tiene la siguiente
fórmula:



y la reacción se lleva a cabo a una temperatura compendi-
da entre 50°C y 250°C.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el compuesto obtenido tiene la fórmula
siguiente:



1 y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre
80°C y 300°C.

5 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo
que consiste en hacer reaccionar cloruro de p-toluoilo con
1-metilpirrol-2-acetonitrilo en un disolvente aprótico, en
ausencia de catalizador, entre 80°C y 300°C.

10 7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetonitrilo,
que consiste en hacer reaccionar cloruro de p-toluoilo con
1-metilpirrol-2-acetonitrilo, en un disolvente hidrocarbóna
do aromático, a reflujo y en ausencia de catalizador.

15 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 1,4-dimetil-5-(p-nitrobenzoil)pirrol-2-
acetato de etilo, que consiste en hacer reaccionar cloruro
de p-nitrobenzoilo con 1,4-dimetil-pirrol-2-acetato de etilo
en un disolvente aprótico, a una temperatura comprendida
da entre la ambiente y la de reflujo del disolvente y en
20 ausencia de catalizador.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 1,4-dimetil-5-(p-nitrobenzoil)pirrol-2-
acetato de etilo que consiste en hacer reaccionar cloruro de
p-nitrobenzoilo con 1,4-dimetil-pirrol-2-acetato de etilo
en éter, a la temperatura ambiente y en ausencia de catali-
zador.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 5-p-cloro-benzoil-1,4-dimetilpirrol-2-ace
tato de etilo que consiste en hacer reaccionar cloruro de
p-clorobenzoilo con 1,4-dimetil-pirrol-2-acetato de etilo

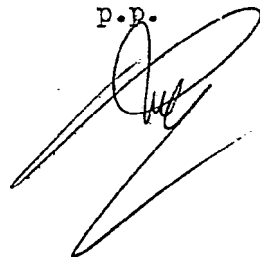
1 en un disolvente aprótico, a una temperatura comprendida
entre la ambiente y la de reflujo del disolvente y en ausen-
cia de catalizador.

5 11. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de 5-p-clorobenzoil-1,4-dimetilpirrol-2-
acetato de etilo que consiste en hacer reaccionar cloruro de
p-clorobenzoil con 1,4-dimetil-pirrol-2-acetato de etilo en
éter, a la temperatura ambiente y en ausencia de cataliza-
dor.

10 12. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDCS. -
5-AROIL-1-ALQUIL(INFERIOR)PIRROL-2-ACETICOS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diecisiete pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 31 de Mayo de 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.D.

20 

25

30