



ESPAÑA

ES	19	NUMERO	A1
	21	449.083	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		21.6.76	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO	27.6.75		estadounidense
		591.217			

CONCEDIDA
- 9 SET. 1977

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D/AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE ACIDO 1-ALQUIL(INFERIOR)-5-AROILPIRROL-2-ACETICO HALOGENADO.

71	SOLICITANTE (S)
	MCNEIL LABORATORIES, INCORPORATED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Camp Hill Road, Fort Washington, Pennsylvania, Estados Unidos.

75	INVENTOR (ES)
	John Carson, estadounidense.

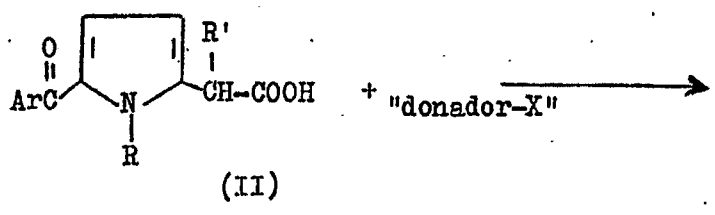
73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante.

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

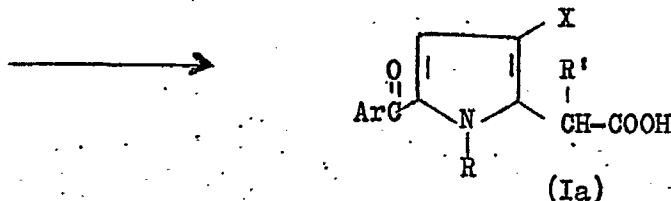
1 alquilo similares y, correspondientemente, metoxi, etoxi, pro-
poxi, isopropoxi, pentoxi y alcoxis similares. El término
"halógeno" significa fluor, cloro, bromo y yodo.

3-Halopirroles

5 Los compuestos de fórmula (Ia) donde Ar es distinto de
metilsulfinilfenilo pueden ser preparados por reacción de un
ácido 1-~~alquil~~(inferior)-5-aroilpirrol-2-acético apropiado de fór-
mula (II) con un reactivo capaz de donar bromo o cloro acti-
vo, donde X, R, R' y Ar son los definidos anteriormente. Se
10 prefiere emplear cantidades estequiométricas o un exceso del
donador de halógeno. El reactivo puede ser, por ejemplo, clo-
ro, cloruro de sulfurilo, N-clorosuccinimida o similares cuan-
do X es cloro o puede ser bromo, bromuro de sulfurilo o simi-
lares cuando X es bromo. El reactivo preferido es el cloro o
15 el bromo elemental. Esta reacción se lleva a cabo en un disol-
vente adecuado para la halogenación como, por ejemplo, un
ácido alquilcarboxílico inferior (v.g. ácido fórmico, ácido
acético, ácido propanoico y similares), un hidrocarburo halo-
genado inerte (v.g. cloroformo, tetracloruro de carbono, di-
20 clorometano y similares) o disolventes análogos. Se prefiere
la temperatura ambiente pero pueden emplearse las temperatu-
ras elevadas para aumentar la velocidad de reacción. El pro-
ducto se aísla y purifica por técnicas conocidas en química.
Esta reacción puede ser ilustrada mediante la siguiente ecua-
25 ción:



1



5

10

15

20

25

30

Los compuestos de fórmula (Ia) donde Ar es distinto de metilsulfinilfenilo también pueden ser preparados por reacción de un 1-alquil(inferior)-5-aroilpirrol-2-acetato de alquilo inferior apropiado de fórmula (III) con un reactivo que done el halógeno activo apropiado (como se ha descrito antes) donde X, R, R' y Ar son los definidos anteriormente y R'' es alquilo inferior. De nuevo se prefiere utilizar cantidades estequiométricas o un exceso de donador de halógeno. El éster halogenado resultante de fórmula (IV) es después hidrolizado para dar el derivado de ácido acético deseado de fórmula (Ia). La reacción de halogenación se lleva a cabo en un disolvente adecuado para la halogenación como el definido anteriormente, de preferencia a la temperatura ambiente pero pueden emplearse temperaturas elevadas para aumentar la velocidad de reacción. El producto resultante puede ser purificado por técnicas cromatográficas conocidas en química para dar el éster halogenado puro (IV). Mediante hidrólisis convencional de éster a ácido de este éster con un catalizador ácido o básico, por ejemplo calentando una solución de (IV) en etanol acuoso con un hidróxido de metal alcalino para formar la sal de metal alcalino del ácido y después acidulando la mezcla, se obtiene el ácido acético de fórmula (Ia). Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas mediante el siguiente esquema:

1

5

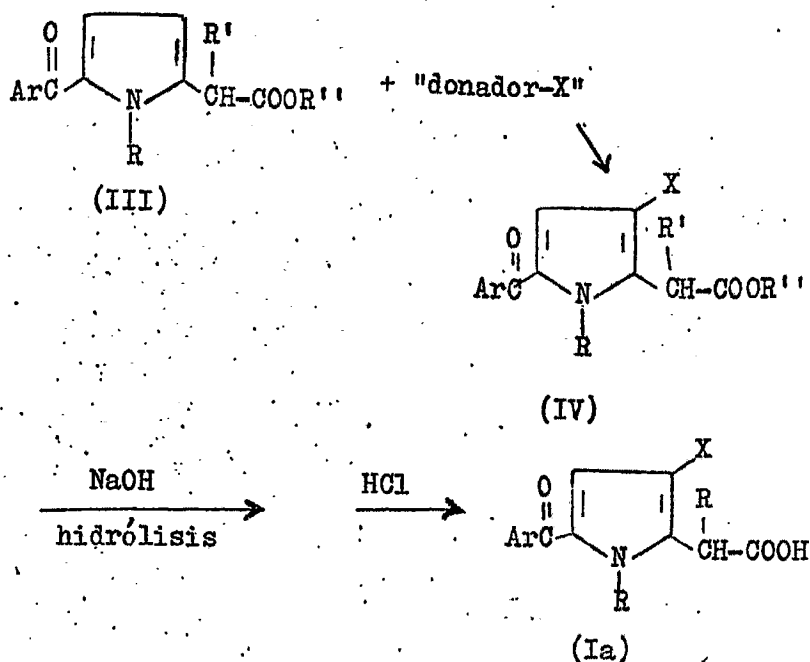
10

15

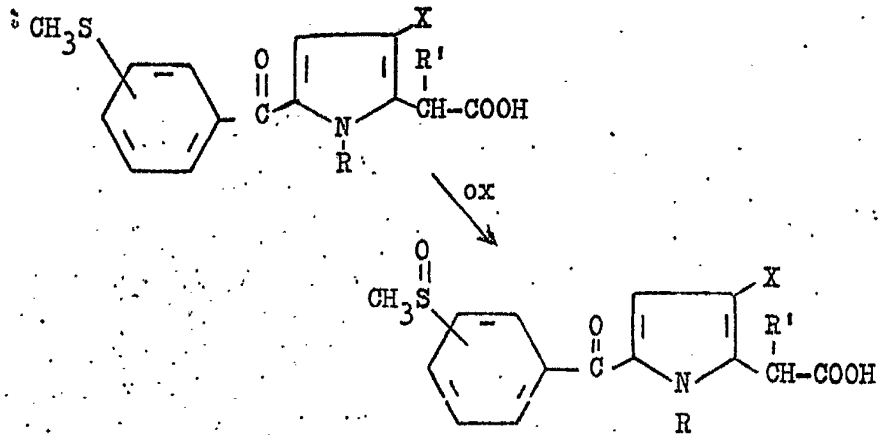
20

25

30



Los compuestos de fórmula (Ia) donde Ar es metilsulfenilfenilo pueden ser preparados por oxidación de los correspondientes compuestos de fórmula (Ia) donde Ar es metiltiofenilo y X, R y R' son los definidos anteriormente, con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, ácido nítrico concentrado y similares. Actualmente se emplea un ligero exceso del agente oxidante y temperaturas ambiente. Los ácidos alcanoicos inferiores como ácido acético glacial y las cetonas alifáticas como la acetona son ilustrativos de los disolventes en los que puede efectuarse esta reacción. Los productos pueden ser aislados y purificados por procedimientos comúnmente utilizados en el laboratorio. Esta reacción es ilustrada por el siguiente esquema:



15

20

25

30

4. Halopirroles: Método preferido

Los compuestos de fórmula (Ib) donde Ar es distinto de metilsulfinilfenilo pueden ser preparados a partir de los compuestos de pirrolidino de fórmula (X) que a su vez pueden ser obtenidos por el método de P.E. Sonnet, J. Org. Chemistry, 37, 925 (1972). Por reducción de los compuestos de pirrolidino de fórmula (X), donde X es el definido anteriormente e Y es un anión adecuado como, por ejemplo, haluro, perclorato o similares, empleando hidrógeno a presión elevada y un catalizador adecuado como, por ejemplo, óxido de platino finamente dividido, rodio sobre carbón o similares pueden obtenerse los correspondientes pirroles de fórmula (IX). Un disolvente adecuado es un alcohol inferior o un éster alquílico inferior de un ácido alcanoico inferior. La temperatura es preferiblemente la ambiente y la presión inicial de hidrógeno es preferiblemente alrededor de 50 psi (3,5 kg/cm²) aunque pueden emplearse temperaturas elevadas y presiones de hidrógeno más altas para aumentar la velocidad de reacción.

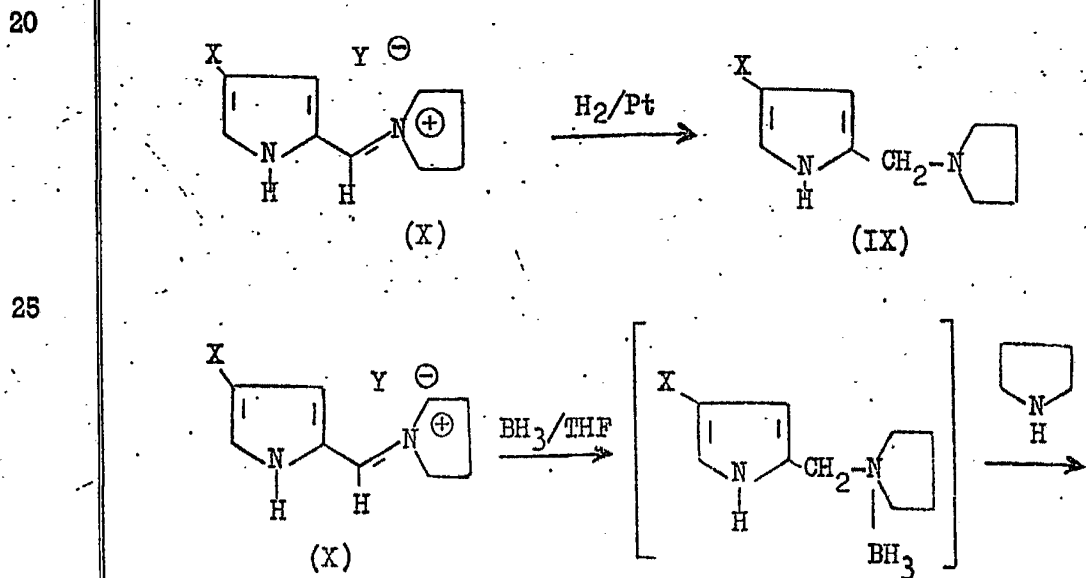
Alternativamente, los compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparados a partir de los de fórmula (X), donde X e Y

1 son los definidos anteriormente, mediante una reducción en
dos etapas. La primera etapa es la reducción del compuesto
de pirrolidinio de fórmula (X) mediante un hidruro de boro,
5 como agente reductor, tal como diborano, borobidruro de li-
tio y similares con la formación simultánea de un complejo
1:1 entre el producto de reducción y el agente reductor. Es-
ta primera etapa se lleva a cabo en un disolvente orgánico
inerte adecuado como, por ejemplo, un éter (v.g. tetrahidro-
10 furano, éter dietílico, etc.), glima, diglima y similares y
preferiblemente a la temperatura ambiente. Por tratamiento
de este complejo con una base, por ejemplo pirrolidina, se
produce en la segunda etapa la separación del borano del com-
plejo para dar el compuesto deseado (IX) que es purificado
por técnicas convencionales de extracción y recristalización.
15 Esta segunda etapa se realiza en un disolvente orgánico ade-
cuado o en la propia base (v.g. pirrolidina) y preferible-
mente a la temperatura ambiente.

Los pirrolacetonitrilos de fórmula (VIII) pueden ser pre-
parados después por cuaternización alquímica seguida de des-
20 plazamiento de cianuro del anillo de pirrolidina de los com-
puestos (IX). Son agentes cuaternizantes típicos los sulfa-
tos de dialquilo inferior, los yoduros de alquilo inferior,
el tosilato de metilo y similares. Debe utilizarse un disol-
vente aprótico dipolar adecuado como, por ejemplo, dimetil-
25 sulfóxido, dimetilformamida, triamida hexametilfosforosa y si-
milares. Se prefieren las cantidades estequiométricas y en-
friar durante la reacción. Después la sal cuaternaria se tra-
ta in situ con un ligero exceso molar de un cianuro de metal
alcalino como, por ejemplo, cianuro sódico, cianuro potásico
30 o similares. Se prefiere la temperatura ambiente pero pueden

1 emplearse temperaturas elevadas para aumentar la velocidad
de reacción. El acetonitrilo resultante se purifica por téc-
nicas de extracción convencionales. Se sobreentiende que la
reacción anterior se produciría igualmente si el compuesto
5 (IX) fuera un 2-dialquilaminometil-4-halopirrol.

A partir de los compuestos 5-no sustituidos de fórmula
(VIII) se preparan los correspondientes pirroles sustituidos
de fórmula (VII) por acilación convencional de Friedel-
Crafts utilizando un cloruro de aroilo apropiado, donde X y
Ar son los definidos anteriormente y un ácido de Lewis como,
10 por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro estánnico o simila-
res. Es preferible emplear cantidades estequiométricas. Son
disolventes adecuados los hidrocarburos halogenados como, por
ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o similares, el ni-
15 trobenceno, el disulfuro de carbono y otros disolventes aná-
logos. El producto puede ser aislado por técnicas de extrac-
ción convencionales. Las reacciones anteriores pueden ser ilus-
tradas por el siguiente esquema:



1

5

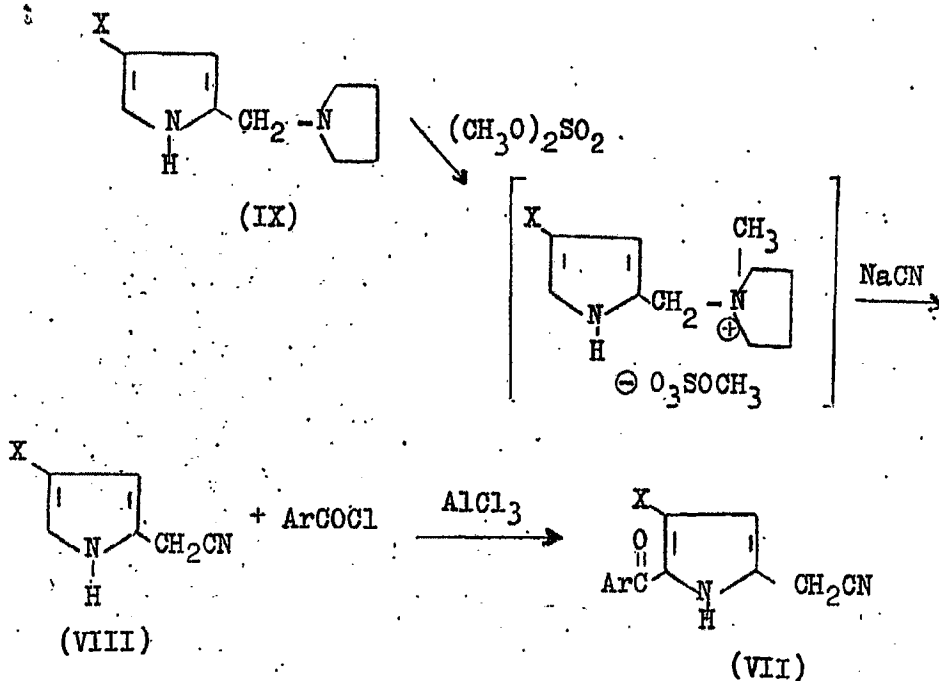
10

15

20

25

30

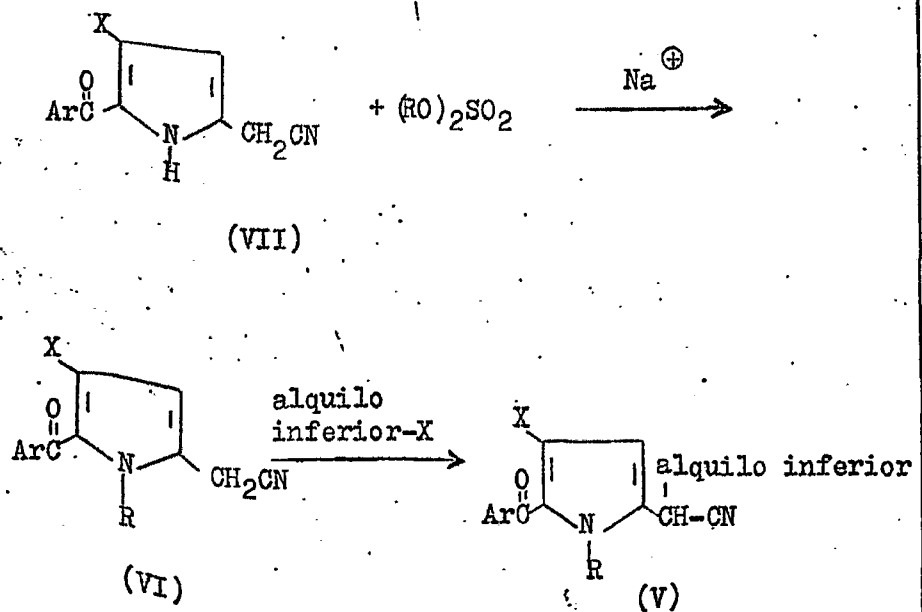


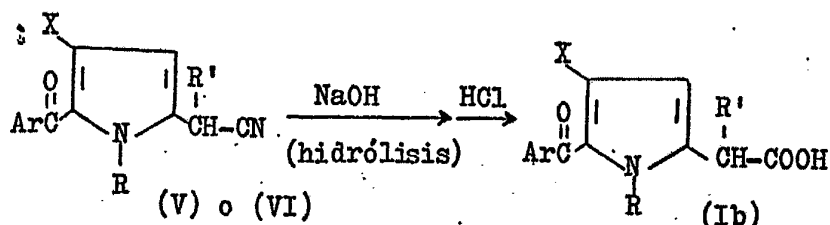
La N-alkilación del pirrol 1-no sustituido de fórmula (VII) da lugar a la formación del correspondiente N-alkilpirrol de fórmula (VI). Son agentes alkilantes típicos los sulfatos de dialquilo inferior, los yoduros de alquilo inferior o similares, cuando R es el definido anteriormente, empleados preferiblemente en un ligero exceso molar. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático (v.g. benceno, tolueno y similares), un éter (v.g. tetrahidrofurano, éter dietílico, glima, diglima y similares), un alcohol inferior secundario o terciario (v.g. isopropanol, terc-butanol y similares), dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, en presencia de un ligero exceso molar de una base fuerte como, por ejemplo, una amida, hidruro o alcóxido de metal alcalino, v.g. amida sódica, hidruro sódico, isopropóxido sódico, terc-butóxido sódico y similares. El producto puede ser purificado por téc-

1 nicas cromatográficas conocidas.

5 A partir de estos N-alquilpirroles pueden obtenerse los α -alquilpirroles de fórmula (V) por técnicas convencionales de alquilación C; v.g. con un haluro de alquilo inferior como agente alquilante en presencia de una base fuerte como amida
10 da sódica o hidruro sódico. Después, por hidrólisis convencional de nitrilo a ácido del derivado de 2-acetonitrilo de fórmula (V) o de fórmula (VI) con un catalizador ácido o básico, por ejemplo calentando con un álcali acuoso o alcohólico o refluendo con ácido sulfúrico acuoso (20-70 %) o con ácido clorhídrico o bromhídrico concentrado, se obtiene el producto de fórmula (Ib). Si se utiliza catálisis básica, la sal de metal alcalino del ácido que resulta se convierte en la forma ácida.

15 Esta reacción puede ser ilustrada mediante el siguiente esquema:





4-Bromopirroles: Métodos menos preferidos

10

15

20

Los compuestos de fórmula (Ib) donde Ar es distinto de metilsulfinilfenilo y donde X es bromo pueden ser obtenidos a partir de los dicarboxipirroles de fórmula (XIV) donde Ar y R son los definidos anteriormente, mediante el siguiente procedimiento. El grupo ácido acético del dicarboxipirrol se esterifica por procedimientos de esterificación parcial conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se efectúa en un alcohol inferior apropiado de fórmula HORⁿ, donde Rⁿ es alquilo inferior, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte como cloruro de hidrógeno gaseoso y preferiblemente a la temperatura de reflujo. La esterificación del grupo 3-carboxilo puede ser evitada fácilmente empleando condiciones de esterificación suaves porque esta esterificación se produce con mucha menor rapidez que la del grupo ácido 2-acético.

25

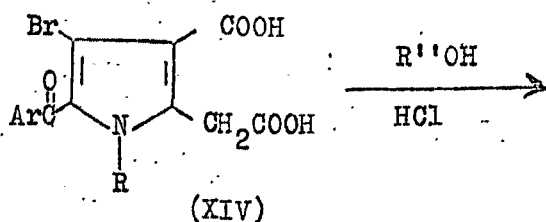
30

La descarboxilación de los compuestos de fórmula (XIII) da el pirrol 2-no sustituido de fórmula (XII). La descarboxilación puede ser producida calentando el compuesto (XIII) a unos 200-250°C en ausencia de oxígeno (preferiblemente bajo nitrógeno). Puede agregarse una cantidad catalítica de, por ejemplo, cromito de cobre en un disolvente adecuado como, por ejemplo, quinoleína, para aumentar la velocidad de reacción. El producto puede ser aislado y purificado por técnicas convencionales de extracción y recristalización.

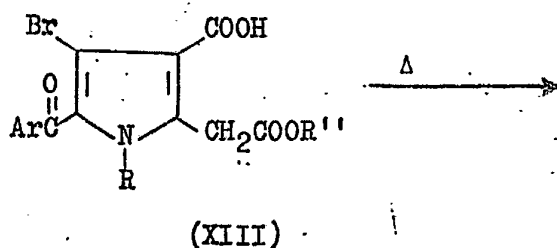
1 Los compuestos α -alquílicos de fórmula (XI) pueden ser preparados por alquilación C convencional de los compuestos α -no sustituidos de fórmula (XII) siguiendo procedimientos convencionales conocidos.

5 Por hidrólisis convencional de éster a ácido del éster de fórmula (XI) o fórmula (XII) se obtiene el ácido pirrol-2-acético deseado de fórmula (Ib). Esta reacción puede ser ilustrada mediante el siguiente esquema:

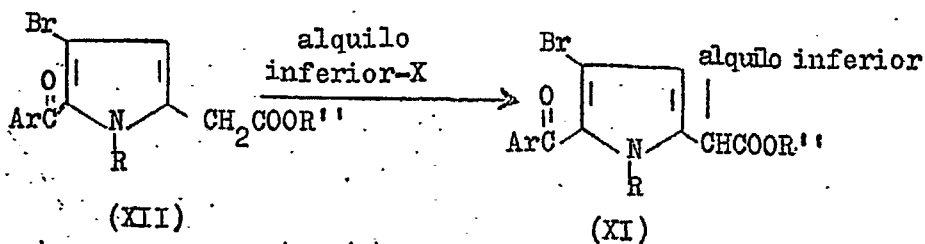
10



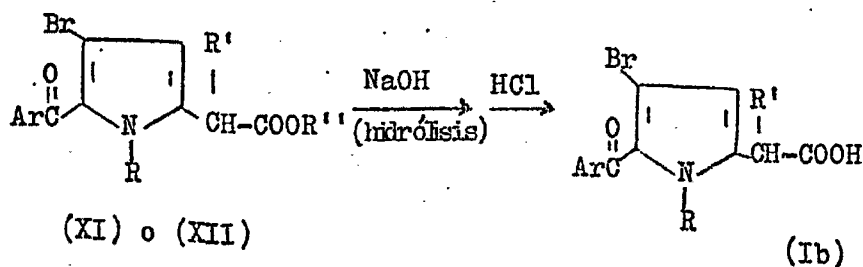
15



20



25



30

1 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden ser preparados
mediante dos esquemas alternativos. El primer esquema co-
mienza con la condensación de un acetondicarboxilato de di-
alquilo inferior, una alquilamina inferior y cloroacetalde-
5 hido, como es sabido.

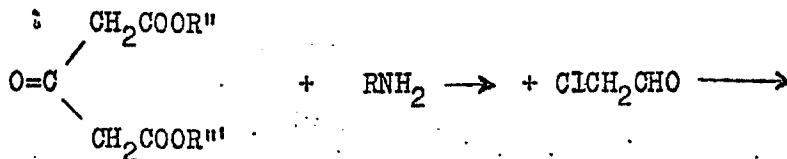
 El primer ingrediente se agrega rápidamente a una so-
lución del segundo, preferiblemente una solución acuosa en-
friada con hielo. Después se agrega lentamente y enfriando
el tercer ingrediente para mantener la temperatura de las
10 sustancias reaccionantes por debajo de unos 40°C, después de
lo cual toda la mezcla se agita a la temperatura ambiente.
El producto resultante de fórmula (XVII) es aislado y purifi-
cado por técnicas convencionales de extracción y recristali-
zación.

15 Después se prepara el 2-acil-dicarboxipirrol de fórmu-
la (XVI) por acilación convencional Friedel-Crafts de un
compuesto de fórmula (XVII).

 Después pueden obtenerse los compuestos 4-bromados de
fórmula (XV) por reacción del compuesto 4-no sustituido de
20 fórmula (XVI), donde R, Ar y R" son los definidos anteriormen-
te y R'" es alquilo inferior, con un reactivo que libera
bromo activo, definido anteriormente, en un disolvente de
halogenación adecuado como el definido anteriormente. Se pre-
fiere la temperatura ambiente pero pueden emplearse tempera-
25 turas elevadas para aumentar la velocidad de reacción.

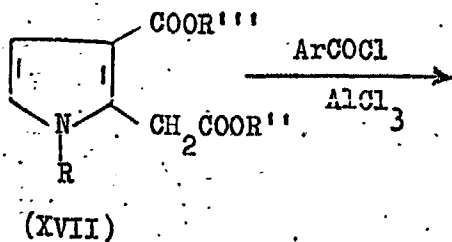
 Finalmente, los compuestos de fórmula (XIV) pueden ser
preparados por hidrólisis convencional de los diésteres de
fórmula (XV), donde R, Ar, R" y R'" son los definidos ante-
riormente, por técnicas convencionales. Esta reacción puede
30 ser ilustrada por el siguiente esquema:

1

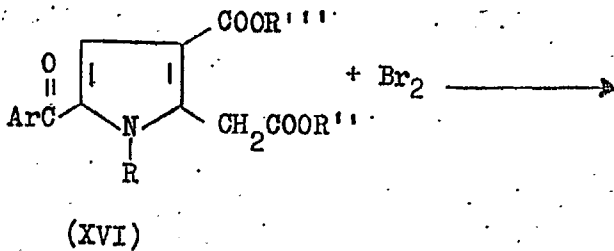


5

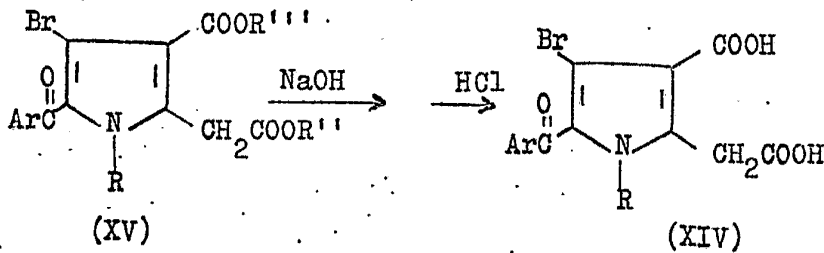
10



15



20



25

30

El segundo esquema comienza con una acilación convencional de Friedel-Crafts de un compuesto de fórmula (XXII) con ArCOCl, donde R, Ar y R'' son los definidos anteriormente, para dar los compuestos de fórmula (XXI). Los compuestos de fórmula (XXII) son conocidos en general y pueden ser preparados por el método de H. Sashara, S. Misaki y E. Inomoto,

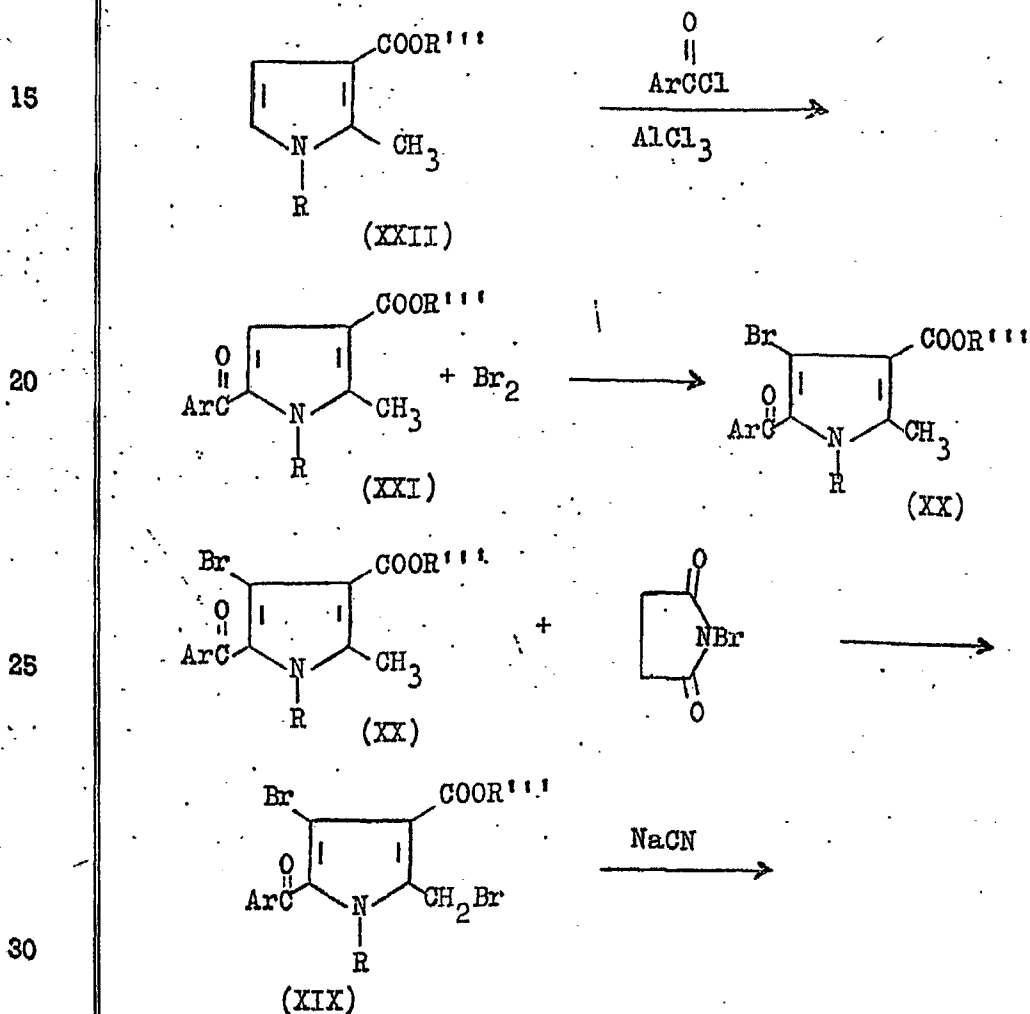
1 Nippon Kakagu Zasshi, 83, 637 (1962).

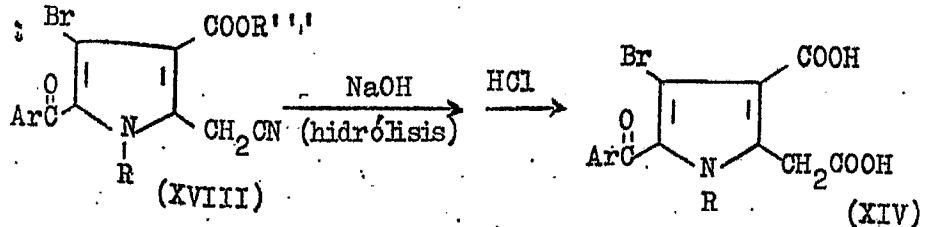
3 Después, por bromación de los compuestos 4-no sustituidos de fórmula (XXI), donde R, Ar y R" son los definidos anteriormente, pueden prepararse los compuestos 4-bromados de
5 fórmula (XX). Se emplea un donador de bromo, como el definido anteriormente, preferiblemente bromo elemental. La reacción se lleva a cabo en un disolvente de halogenación adecuado, como los definidos anteriormente, y de preferencia a la
10 temperatura de reflujo. También es preferible emplear una cantidad catalítica de cristales de yodo. El producto puede ser aislado y purificado por técnicas de extracción convencionales. La siguiente etapa consiste en bromar el grupo
15 2-metilo por reacción con un agente bromante de radicales libres como, por ejemplo, N-bromosuccinimida en un disolvente inerte adecuado como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático (v.g. benceno y similares), un hidrocarburo alifático halogenado (v.g. cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano y similares) o un disolvente análogo. Se prefiere
20 emplear cantidades estequiométricas o un exceso de agente bromante. También se emplea para iniciar la reducción una cantidad catalítica de un iniciador de radicales libres como peróxido de dibenzoilo. Es preferible efectuar la reacción a reflujo.

25 Después, por cianuración de los compuestos 2-bromometílicos de fórmula (XIX) se preparan los compuestos 2-acetonitrilo de fórmula (XVIII). La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico dipolar como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, por adición de una solución del compuesto (XIX) a
30 una suspensión de un cianuro de metal alcalino, preferible-

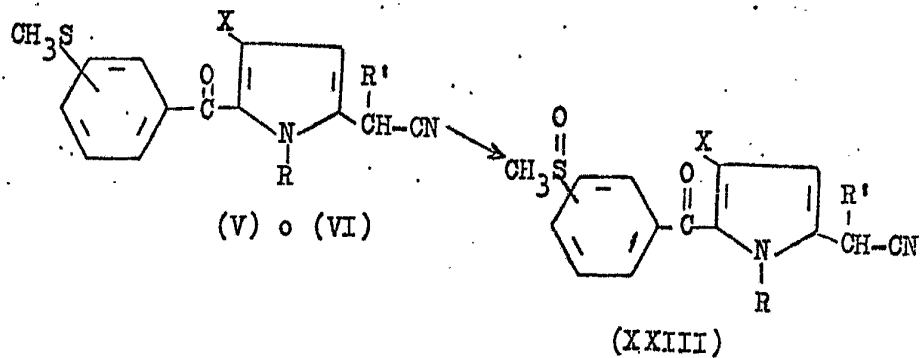
1 mente a una velocidad tal que la temperatura de esta reac-
ción permanezca alrededor de 45°C. Se prefieren las cantida-
des estequiométricas. Una vez completada la adición, se agi-
ta la mezcla y el producto se aísla y purifica por técnicas
5 convencionales de extracción, cromatografía y recristaliza-
ción.

Finalmente, puede obtenerse el compuesto deseado (XIV)
por hidrólisis convencional de nitrilo a ácido del acetoni-
trilo de fórmula (XVIII) por métodos anteriormente descritos.
10 La reacción puede ser ilustrada mediante el siguiente esque-
ma:

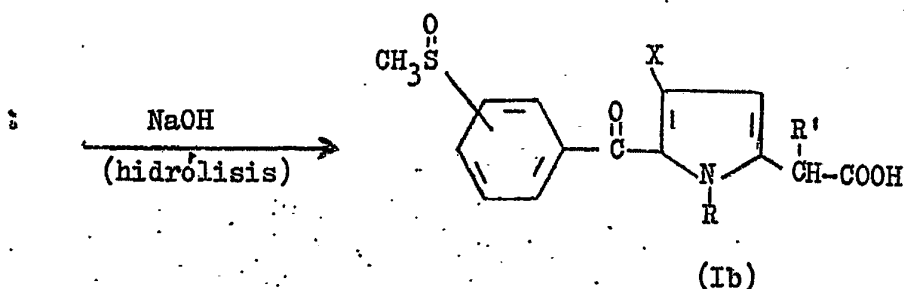




Los compuestos de fórmula (Ib) donde Ar es metilsulfinilfenilo pueden ser preparados por oxidación del correspondiente compuesto de metiltiofenil-2-acetonitrilo de fórmulas (V) o (VI), donde X, R y R' son los definidos anteriormente, con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno, peryodato sódico, ácido nítrico concentrado y similares. Se prefiere un ligero exceso de agente oxidante y la temperatura ambiente. Los ácidos alcanoicos inferiores como ácido acético glacial y las cetonas alifáticas como la acetona son ilustrativos de los disolventes donde puede efectuarse esta reacción. El compuesto de metilsulfinilfenil-2-acetonitrilo resultante de fórmula (XXIII) puede ser aislado y purificado por procedimientos de laboratorio comúnmente utilizados, después de lo cual puede ser hidrolizado al compuesto de ácido metilsulfinilfenil-2-acético deseado por hidrólisis convencional de nitrilo a ácido como en el caso de los compuestos (V) y (VI). Esta reacción puede ser ilustrada mediante el siguiente esquema:



1



5

Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) presentan actividad anti-inflamatoria como pone en evidencia la actividad en por lo menos uno de los siguientes tres ensayos, a dosis comprendidas aproximadamente entre 1 mg/kg y unos 200 mg/kg de peso corporal.

10

Ensayo A: Ensayo del edema de la pata de la rata inducido por caolín

En el ensayo del edema de la pata de la rata inducido por caolín, se mide la capacidad de un compuesto, administrado en una sola dosis oral, para inhibir el hinchamiento de la pata de la rata inyectada con una cantidad normalizada (0,1 ml) de una suspensión de caolín al 10 % en solución salina. Con fines comparativos, la actividad del compuesto a ensayar se mide frente a la producida por el conocido agente anti-inflamatorio fenilbutazona. En el ensayo se utilizan ratas macho Holtzman. Por ejemplo, en este ensayo, el compuesto ácido 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético presenta una inhibición del 32 % a 12,5 mg/kg y del 47 % a 25 mg/kg. Comparativamente, la fenilbutazona presenta una inhibición del 30-40 % a 80 mg/kg y 50-60 % a 100 mg/kg.

15

20

25

Ensayo B: Ensayo del edema inducido por carragenano

El ensayo A anterior se repite utilizando una solución salina al 1,0 % de carragenano en lugar de la solución salina al 10 % de caolín antes utilizada. En este ensayo, el compuesto ácido 3-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)-2-acético pre-

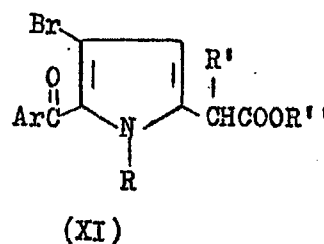
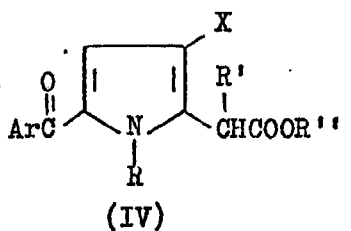
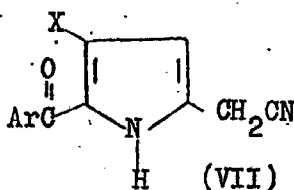
30

1 senta una inhibición del 42 % a 200 mg/kg y el compuesto áci-
do 4-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético presenta
una inhibición del 23 % a 9 mg/kg.

Ensayo C: Ensayo de la artritis adyuvante

5 Este ensayo ha sido descrito por Wong y colaboradores,
J. Pharm. and Exp. Ther. 185:127 (1973). En este ensayo, el
compuesto ácido 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-
acético presenta una inhibición del 58,6 % a 2,5 mg/kg y el
compuesto ácido 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-
10 acético presenta una inhibición del 61,8 % a 2 mg/kg.

Los nuevos compuestos 1-no sustituidos de fórmula
(VII) y los nuevos ésteres acéticos de fórmulas (IV) y (XI)
donde X, R, R' y Ar son los definidos anteriormente y R'' es
alquilo inferior, también se consideran dentro de los lími-
15 tes de esta invención. Son útiles como intermediarios en la
preparación de los compuestos farmacológicamente útiles de
fórmulas (Ia) y (Ib); además, los ésteres de fórmula (XI)
también son útiles por su actividad anti-inflamatoria. Es-
tos productos intermedios pueden ser ilustrados mediante las
20 siguientes fórmulas :



1 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar esta invención.

EJEMPLO 1

Acido 3-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético

5 A una solución agitada de 2,0 g (0,0078 moles) de ácido 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético en 40 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota una solución de 1,2 g (0,0078 moles) de bromo en 3 ml de ácido acético glacial. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.
10 después de lo cual se vierte en 300 ml de agua y el sólido que se forma se separa por filtración. Por recristalización en éter-hexano se obtiene ácido 3-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 162-164°C.

15 Análisis para $C_{15}H_{14}O_3BrN$:

Calculado : C, 53,59; H, 4,19 %

Encontrado: C, 53,56; H, 4,11 %

EJEMPLO 2

3-Cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo

20 Una solución de 4,26 g (0,06 moles) de cloro en 75 ml de cloroformo se agrega rápidamente a una mezcla de 16,2 g (0,06 moles) de 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo, 16 g (0,12 moles) de carbonato cálcico y 0,48 g (0,003 moles) de cloruro férrico en 75 ml de cloroformo. La temperatura sube algo. Al cabo de 1 hora, cuando se ha consumido el cloro, el sólido se separa por filtración y el filtrado se evapora a vacío para dar un aceite rojo. El aceite se
25 cromatografía sobre 2 libras (908 g) de sílice (Mallinkrodt SILIC-AR CC-4) de 100-200 mallas y se eluye sucesivamente con hexano, benceno y cloroformo. La primera fracción que contiene el compuesto se eluye con cloroformo. Se evapora el disol-

30

1 vente y el residuo se recristaliza en metanol para dar 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo cristalino blanco, p.f. 144-146°C.

 Análisis para $C_{15}H_{14}ClNO_3$:

5 Calculado : C, 61,76; H, 4,83; N, 4,82 %

 Encontrado: C, 61,63; H, 4,99; N, (K), 4,86 %

EJEMPLO 3

Acido 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acético

10 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspensión de 3,3 g de 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo (0,0108 moles) del Ejemplo 2 en 12 ml de hidróxido sódico 1 N y 5 ml de etanol. El etanol se evapora de la solución amarilla y esta última se vierte en HCl diluido. Se recoge el precipitado, se seca al aire y se recristaliza en 2-propanol para dar ácido 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 163-164°C (desc.).

EJEMPLO 4

Perclorato de 1-(pirrol-2-il-metilen)-pirrolidinio

20 Una suspensión de 237,0 g (1,38 moles) de perclorato de pirrolidina en 500 ml de benceno y 500 ml de acetato de etilo se agita y se calienta a reflujo con separación de agua durante 1 hora y después se enfría a la temperatura ambiente. Se añaden 131,2 g (1,38 moles) de pirrol-2-carboxaldehído y la mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo con separación de agua durante 6 horas. Después de que la mezcla se ha enfriado en un baño de hielo, se decanta el disolvente del producto sólido y el producto se recristaliza en acetonitrilo/éter 1:1 para dar perclorato de 1-(pirrol-2-il-metilen)pirrolidinio en forma de sólido amarillo, p.f.

25

30

1 100-102°C.

EJEMPLO 5

Perclorato de 1-(4-cloropirrol-2-il-metilen)pirrolidinio

5 A una suspensión agitada de 215,4 g (0,865 moles) del
producto del Ejemplo 4 en 4 litros de dicloroetano a 0°C se
añaden gota a gota 116,8 g (0,865 moles) de cloruro de sul-
furilo recién destilado. Una vez completada la adición (al-
rededor de 40 minutos), la mezcla de reacción se deja calen-
tar a la temperatura ambiente y se agita durante unas 4 horas
10 después de lo cual se evapora el disolvente para dar un resi-
duo pardo. Por recristalización de este residuo en diclo-
roetano/éter se obtiene perclorato de 1-(4-cloropirrol-2-
il-metilen)pirrolidinio, p.f. 122-126°C.

EJEMPLO 6

Perclorato de 4-cloro-2-(1-pirrolidinmetil)pirrol

15 Una suspensión de 114,4 g (0,404 moles) del producto del
Ejemplo 5 en un 1 litro de acetato de etilo se sacude con
1,2 g de óxido de platino bajo una presión inicial de hidró-
geno de 48 psi (3,4 kg/cm²). Después de sacudir durante
20 72 horas, la mezcla de reacción se filtra y la torta del fil-
tro se lava exhaustivamente con acetato de etilo. El filtra-
do se evapora para dar perclorato de 4-cloro-2-(1-pirroli-
dinometil)pirrol en forma de aceite pardo.

EJEMPLO 7

4-Cloropirrol-2-acetonitrilo

25 Una solución acuosa de 114,0 g del producto del Ejem-
plo 6 se convierte en la base libre por adición de solución
acuosa al 10 % de hidróxido sódico. El sólido que precipita
se filtra, se lava con agua y se seca para dar 67,1 g
30 (0,364 moles) de base libre. La base libre se disuelve en

1 350 ml de dimetilsulfóxido seco y se agita en un baño de
hielo mientras se añaden gota a gota 45,9 g (0,364 moles)
de sulfato de dimetilo. Después la mezcla se agita durante
5 media hora y se calienta a la temperatura ambiente y a con-
tinuación se añaden de una sola vez 20,0 g (0,41 moles) de
cianuro sódico recién molido y secado. Después de agitar la
solución resultante durante 2 horas a la temperatura ambien-
te, se vierte sobre hielo y esta solución acuosa se extrae
10 cuatro veces con 250 ml de éter dietílico. Los extractos eté-
reos combinados se lavan sucesivamente con salmuera, solu-
ción de ácido clorhídrico 3 N, solución acuosa de bicarbo-
nato sódico y salmuera y se secan sobre sulfato sódico. Por
evaporación del éter se obtiene 4-cloropirrol-2-acetonitrilo
en forma de aceite pardo.

15 EJEMPLO 8

4-Cloro-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo

El 4-cloropirrol-2-acetonitrilo producido en el Ejem-
plo 7 se seca disolviéndolo en 3 litros de éter absoluto y
20 filtrando la solución resultante a través de 400 g de gel
de sílice. La torta del filtro se lava bien con éter, se
combinan las aguas de lavado con el filtrado y la mezcla se
evapora para dar una muestra seca de 4-cloropirrol-2-aceto-
nitrilo. A una solución agitada de 42,1 g de este material
seco en 60 ml de dicloroetano en un baño de hielo se añade
25 gota a gota una solución de 40,0 g (0,30 moles) de cloruro
de aluminio anhidro y 32,5 g (0,30 moles) de cloruro de p-
clorobenzoilo en 120 ml de dicloroetano, durante un periodo
de 30 minutos. Una vez completada esta adición, la mezcla se
calienta rápidamente a reflujo y se refluye durante unos
30 3 minutos después de lo cual se vierte en agua de hielo. Se

1 separan las capas orgánica y acuosa resultantes y esta última se extrae tres veces con cloroformo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con solución acuosa de dimetilamino-n-propilamina, solución de ácido clorhídrico 5 3 N, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera y se secan sobre sulfato magnésico. Por evaporación de los disolventes se obtiene un semisólido negro que se recristaliza dos veces en metanol en presencia de carbón activo para dar 10 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo en forma de sólido grisáceo, p.f. 194-197°C.

EJEMPLO 9

4-Cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

15 A una solución a reflujo de isopropóxido sódico en isopropanol (preparada refluendo 0,69 g (0,030 moles) de sodio en 70 ml de isopropanol) se añaden 7,0 g (0,025 moles) de 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-pirrol-2-acetonitrilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 8, después de lo cual se añade gota a gota una solución de 3,78 g (0,030 moles) de sulfato de 20 dimetilo en 10 ml de isopropanol. Cuando la adición de la solución de sulfato de dimetilo es completa, la mezcla se calienta a reflujo durante media hora y después se vierte en 1 litro de agua de hielo. Por filtración de la mezcla resultante se obtiene un sólido gris que se lava bien con agua y después se cromatografía con benceno sobre alúmina. 25 El material cromatografiado es finalmente recristalizado en isopropanol para dar 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en forma de sólido beige, p.f. 139-142°C.

30

1

EJEMPLO 10

4-Cloro-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-aceto-
nitrilo

5

A una suspensión de 12,2 g de hidruro sódico al 50 % (aceite mineral) en 1,2-dimetoxietano se añaden 70 g (0,24 moles) de 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo en 1,2-dimetoxietano, durante un periodo de media hora, a la temperatura ambiente. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 1 hora y después se añaden 10 35 g (0,25 moles) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas más y se concentra a vacío; el residuo se diluye con agua y se extrae con cloroformo. Después de secar el extracto se separa el cloroformo quedando un residuo sólido pardo que, por trituración con agua 15 fría, da 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo.

15

EJEMPLO 11

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

20

Una solución de 4,3 g (0,015 moles) de 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo y 1,2 g (0,030 moles) de hidróxido sódico en 11 ml de agua desionizada y 20 ml de etanol al 95 % se agita y se calienta a reflujo durante 7 horas y después se agita a la temperatura ambiente durante unas 18 horaas. El precipitado que resulta cuando 25 esta mezcla de reacción se vierte en 500 ml de ácido clorhídrico diluido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza una vez en acetonitrilo y una vez en éter dietílico en un extractor Soxhlet para dar ácido 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético en forma de sólido de color ante, p.f. 203-204°C (desc.). 30

25

30

1

Análisis para $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$:

Calculado : C, 53,87; H, 3,55 %

Encontrado: C, 53,97; H, 3,57 %

EJEMPLO 12

5

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

10

A una solución enfriada ($5^{\circ}C$) de 380 g de metilamina acuosa al 40 % se añaden rápidamente 196 g (0,96 moles) de acetodicarboxilato de dietilo con lo que la temperatura de la solución asciende hasta unos $25^{\circ}C$. A la solución resultante se añaden después 510 g de solución acuosa de cloroacetaldehído al 30 % , a una velocidad tal que la temperatura de la solución permanece por debajo de $40^{\circ}C$ enfriando con hielo. Una vez completada esta adición, la mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente y después se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. Esta mezcla resultante se extrae con éter dietílico y el extracto etéreo se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente a vacío y recristalización del residuo así obtenido en isopropanol y después en éter-hexano se obtiene 3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. $58-60^{\circ}C$.

15

20

EJEMPLO 13

25

5-(p-Clorobenzoil)-3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

30

Una solución de 28 ml (0,22 moles) de cloruro de p-clorobenzoilo y 29,4 g (0,22 moles) de cloruro de aluminio en 160 ml de 1,2-dicloroetano (DCE) se agrega a una solución a reflujó de 52,7 g (0,22 moles) de 3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 160 ml de DCE. La mezcla se ca-

1 lienta a reflujo durante 4,5 horas, después de lo cual se
vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico y hielo. La mez-
cla se extrae con CHCl_3 y el extracto se lava sucesivamente
5 con una solución de dimetil-amino-n-propilamina, ácido clor-
hídrico diluido y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico.
Por evaporación del disolvente a vacío y cromatografía del
residuo resultante sobre gel de sílice con un gradiente de
benceno a éter se obtiene el producto deseado en las prime-
ras fracciones que contienen el compuesto. El disolvente se
10 evapora de estas fracciones combinadas y el residuo resultan-
te se recristaliza sucesivamente en metilciclohexano e iso-
propanol para dar 5-(p-clorobenzoil)-3-etoxicarbonil-1-metil-
pirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f.
91-93°C.

15

EJEMPLO 14

4-Bromo-5-(p-clorobenzoil)-3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-
acetato de etilo

20

Una solución de 20 g (0,053 moles) de 5-p-clorobenzoil-
3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en 200 ml
de cloroformo, conteniendo algunos cristales de yodo como ca-
talizador, se calienta a reflujo y se añade una solución de
3,0 ml (0,058 moles) de bromo en 20 ml de CHCl_3 , durante
45 minutos. La mezcla se calienta a reflujo durante hora y
media, se enfría y se lava sucesivamente con solución acuosa
25 de bicarbonato sódico, solución acuosa de bisulfito sódico
y salmuera. Después la solución se seca sobre sulfato magné-
sico, se evapora el disolvente a vacío y el residuo resultan-
te se recristaliza sucesivamente en metilciclohexano y eta-
nol al 75 % en agua para dar 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-3-
30 metoxicarbonil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de

1 cristales blancos, p.f. 88-90°C.

3 EJEMPLO 15

Acido 4-bromo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-metilpirrol-2-
acético

5 Se agita a 95°C durante 2 horas una muestra de 17,8 g
de 4-bromo-5-p-clorobenzoil-3-etoxicarbonil-1-metilpirrol-2-
acetato de etilo en 200 ml de hidróxido sódico al 25 %. Des-
pués se vierte en ácido clorhídrico y hielo y el ácido 4-bro-
mo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-metilpirrol-2-acético sólido
10 resultante se recoge y seca, p.f. 261-263°C.

EJEMPLO 16

4-Bromo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-metilpirrol-2-acetato
de etilo

15 Se calienta a reflujo durante 45 minutos una suspensión
de 16,8 g de ácido 4-bromo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-me-
tilpirrol-2-acético en 170 ml de cloruro de hidrógeno etanó-
lico al 0,5 %. Se filtra la solución y se enfría y el sólido
precipitado resultante se recoge. Se obtiene después una se-
gunda masa por evaporación parcial del filtrado. El material
20 cristalino combinado se recrystaliza en benceno para dar 4-
bromo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-metilpirrol-2-acetato de
etilo, p.f. 183-185°C.

EJEMPLO 17

4-Bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo

25 Se calientan a 250°C durante 10 minutos, bajo nitrógeno,
7,2 g de 4-bromo-3-carboxi-5-p-clorobenzoil-1-metilpirrol-2-
acetato de etilo. Después se enfría y se disuelve en éter; la
solución etérea resultante se filtra, se lava con solución de
hidróxido sódico y después se lava con agua. Después se eva-
30 pora el éter a vacío y el residuo se tritura con hexano a

1 ebullición. Por concentración de la solución hexánica hasta
pequeño volumen a vacío se obtiene un precipitado cristalino
que se recristaliza en metanol para dar 4-bromo-5-(p-cloro-
benzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido
5 blanco, p.f. 118-120°C.

EJEMPLO 18

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

10 Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión de
0,9 g de 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato
de etilo en 5 ml de solución de hidróxido sódico 0,5 N con-
teniendo algunas gotas de etanol. Al cabo de 1 hora se en-
fría, se diluye con agua y se filtra y el filtrado se lava
con éter. Después el filtrado acuoso se acidula con ácido
clorhídrico diluido y el sólido precipitado resultante se
15 recoge y se seca al aire. Por recristalización en acetonitri-
lo se obtiene ácido de 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metil-
pirrol-2-acético en forma de sólido rosa, p.f. 190°C (desc.).

Análisis para $C_{14}H_{11}BrClNO_3$:

20 Calculado : C, 47,15; H, 3,11 %

Encontrado: C, 47,38; H, 3,21 %

EJEMPLO 19

1,2-Dimetil-5-(p-toluoil)pirrol-3-carboxilato de etilo

25 Se añaden 37 g (0,243 moles) de cloruro de p-toluoilo
a una suspensión de 32,4 g (0,243 moles) de cloruro de alumi-
nio en 80 ml de dicloroetano. Después la solución resultante
se agrega gota a gota a una solución de 40,7 g (0,243 moles)
de 1,2-dimetilpirrol-3-carboxilato de etilo en 80 ml de diclo-
roetano enfriado en un baño de hielo. Una vez completada la
adición, la solución resultante se agita a la temperatura am-
30 biente durante 20 minutos, se calienta a reflujo durante

1 20 minutos y después se vierte en una mezcla de hielo y ácido
clorhídrico 3 N. Se separa la fase orgánica y se lava dos
veces con solución concentrada de cloruro sódico, después
de lo cual se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación
5 del disolvente se obtiene un residuo del que cristaliza el
producto deseado. Se obtiene más producto por cromatografía
de las aguas madres sobre alúmina lavada con ácido en hexano,
empleando benceno como eluyente. Por evaporación de las
primeras fracciones que contienen el compuesto se obtiene el
10 producto deseado. Por recristalización de las masas combi-
nadas de producto en etanol al 95 % y después metanol se ob-
tiene 1,2-dimetil-5-(p-toluoil)pirrol-3-carboxilato de eti-
lo en forma de producto puro, p.f. 98-100°C.

EJEMPLO 20

15 4-Bromo-1,2-dimetil-5-(p-toluoil)pirrol-3-carboxilato de
etilo

Se añade una solución de 27,4 ml (0,538 moles) de bromo
en 150 ml de cloroformo a una solución a reflujo de 152,6 g
(0,538 moles) de 1,2-dimetil-5-(p-toluoil)pirrol-3-carboxi-
20 lato de etilo en 1500 ml de cloroformo conteniendo algunos
cristales de yodo, durante un periodo de 45 minutos. La so-
lución se calienta a reflujo durante 10 minutos y después se
vierte en agua de hielo. Se separa la capa orgánica y se la-
va con solución de bicarbonato sódico, solución de bisulfato
25 sódico y salmuera. Después se seca sobre sulfato sódico y
el disolvente se evapora a vacío. Después de recristalizar
el producto en metanol se extrae en un extractor Soxhlet
con alrededor de 1 litro de éter dietílico y después se cris-
taliza en éter frío para dar 4-bromo-1,2-dimetil-5-(p-to-
30 luoil)pirrol-3-carboxilato de etilo, p.f. 122-125°C.

EJEMPLO 21

4-Bromo-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetonitrilo-3-carboxilato de etilo

1
5
10
Se calienta a reflujo una solución de 118,7 g (0,326 moles) de 4-bromo-1,2-dimetil-(5-p-toluoil)pirrol-3-carboxilato de etilo en 750 ml de benceno y se añade poco a poco, a lo largo de 30 minutos, una mezcla de 58 g (0,326 moles) de N-bromosuccinimida y 0,6 g de peróxido de dibenzoilo. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos más y se enfría. La succinimida precipitada se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar un residuo que contiene 4-bromo-2-bromometil-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-3-carboxilato de etilo.

15
20
25
30
Una solución de este residuo en 400 ml de dimetilsulfóxido se agrega a una suspensión de 17,6 g (0,358 moles) de cianuro sódico en 200 ml de dimetilsulfóxido, a una velocidad tal que la temperatura permanece en unos 45°. Después la mezcla se agita durante 20 minutos y se vierte en agua. La mezcla resultante se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se evapora a vacío para dar una goma amarilla que contiene el producto deseado. Por cromatografía de esta goma en sílice con benceno y después cloroformo al 10 % en benceno se obtienen fracciones que contienen el producto deseado. Por evaporación del disolvente a vacío seguido de recristalización del residuo en metanol y después en isopropanol se obtiene 4-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetonitrilo-3-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. 103-105°C.

1

EJEMPLO 22

Ácido 4-bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético

5

A una mezcla a reflujo de 22,3 g (0,057 moles) de 4-bromo-3-etoxicarbonil-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetonitrilo, 220 ml de etanol y 60 ml de agua se añaden 57,2 ml de solución de hidróxido sódico 1 N durante un periodo de 1 hora.

10

Después la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora más, transcurrida la cual se añaden 110 g de solución de hidróxido sódico al 50 %. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas más. Vertiendo la mezcla resultante en agua y acidulando con ácido clorhídrico diluido precipita un sólido que se separa por filtración, se lava con agua y después se reparte entre cloroformo y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se separa la fase acuosa, se lava con éter dietílico y hexano y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se separa por filtración y se recristaliza en acetona-agua para dar ácido 4-bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético, p.f. 230°C (desc.).

15

20

EJEMPLO 23

4-Bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de etilo

25

Se disuelven 10,5 g de ácido 4-bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético en 100 ml de cloruro de hidrógeno etanólico al 0,5 %, calentando a reflujo durante 45 minutos. Parte del disolvente se evapora a vacío produciendo la formación de un precipitado. Recogiendo y secando este precipitado se obtiene 4-bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de etilo, p.f. 183-185°C.

30

EJEMPLO 24

4-Bromo-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de etilo

Se calienta bajo nitrógeno a 200°C durante 3,5 horas, una solución de 8,0 g (0,0195 moles) de 4-bromo-3-carboxi-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de etilo en 80 ml de quinoleina a la que se han añadido 0,8 g de cromito de cobre. Después se enfría la mezcla y se vierte sobre ácido clorhídrico y hielo. La mezcla se extrae con éter dietílico y la solución etérea se lava con ácido clorhídrico, solución de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente a vacío se obtiene un aceite negro que se cromatografía en sílice (SILIC AR CC-4) primero con hexano y después con benceno-hexano al 50 % como eluyentes. Después de separar las impurezas que aparecen en las primeras fracciones con estos eluyentes, se utiliza benceno para eluir el producto deseado. Por evaporación del benceno de la fracción que contiene el producto y recristalización del residuo en hexano, se obtiene 4-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. 85-87°C.

EJEMPLO 25

Acido 4-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una suspensión de 2,6 g (0,0715 moles) de 4-bromo-1-metil-5-(p-toluoil)-pirrol-2-acetato de etilo en 14,4 ml de solución de hidróxido sódico 0,5 N. Después se vierte en ácido clorhídrico diluido y el sólido precipitado se separa por filtración y se seca al aire. Por recristalización de este precipitado en éter por adición de ciclohexano y evaporación del éter hasta cristalización se obtiene ácido 4-bromo-1-metil-5-(p-

1 toluoil)pirrol-2-acético en forma de sólido blanco, p.f. 155-
157°C.

Análisis para $C_{15}H_{14}BrNO_3$:

Calculado : C, 53,59; H, 4,70; N, 4,17 %

5 Encontrado: C, 53,63; H, 4,21; N, 4,09 %

EJEMPLO 26

Bromuro de 1-(pirrol-2-il-metilen)pirrolidinio

10 A una solución de 81,0 g (1,00 moles) de bromuro de hi-
drógeno en 1000 ml de cloroformo absoluto se añade gota a
gota enfriando y agitando una solución de 80,0 g (1,12 moles)
de pirrolidina en 100 ml de cloroformo absoluto. Después se
añaden 95,1 g (1,00 moles) de pirrol-2-carboxaldehído a la
solución del hidrobromuro de pirrolidina anterior junto con
15 1 libra (454 g) de tamiz molecular Linde 5A. La mezcla de
reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas,
después se filtra a través de un auxiliar de filtración la-
vando bien con cloroformo. El filtrado y las aguas de lava-
do combinados se evaporan a vacío y el residuo se recristali-
za dos veces en acetonitrilo para dar bromuro de 1-(pirrol-
20 2-il-metilen)pirrolidinio, p.f. 113-116°C.

EJEMPLO 27

Bromuro de 1-(4-bromopirrol-2-il-metilen)pirrolidinio

25 A una solución de 91,0 g de bromuro de 1-(pirrol-2-il-
metilen)pirrolidinio (0,397 moles) en 1300 ml de cloroformo
absoluto se añaden gota a gota, agitando y enfriando con
hielo, 63,4 g de bromo (0,397 moles). Durante la adición pre-
cipita un sólido. Después la mezcla de reacción se agita a
la temperatura ambiente durante 64 horas, se evapora el di-
solvente a vacío y el residuo se recristaliza en cloroformo-
30 acetonitrilo 3:1 para dar un sólido blanquecino de bromuro

1 de 1-(4-bromopirrol-2-il-metilen)pirrolidinio, p.f. 226-
228°C.

EJEMPLO 28

4-Bromo-2-(1-pirrolidinometil)pirrol

5 Una solución de 3,1 g (0,01 moles) de bromuro de
1-(4-bromopirrol-2-il-metilen)pirrolidinio en 30 ml de me-
tanol absoluto se sacude con 0,15 g de rodio al 5 % en car-
bón y 0,40 g (0,10 moles) de óxido de magnesio en atmósfe-
ra de hidrógeno, hasta una presión inicial de 47 psi (3,3
10 kg/cm²). Al cabo de media hora se filtra la mezcla de reac-
ción a través de un auxiliar de filtración, lavando bien
con metanol. El filtrado y las aguas de lavado combinados
se evaporan a vacío, el residuo resultante se disuelve en
ácido clorhídrico 3 N y la mezcla se lava con éter. La so-
lución acuosa se trata con solución acuosa de hidróxido só-
15 dico al 10 % hasta que el pH llega a 12; después se extrae
varias veces con éter. Los extractos combinados se lavan
con salmuera y se secan sobre carbonato potásico. Por eva-
poración a vacío se obtiene un residuo oleoso que cristali-
za; recristalizando dos veces en hexano se obtiene un sólido
20 beige, 4-bromo-2-(1-pirrolidinometil)pirrol, p.f. 96-99°C.

EJEMPLO 29

Complejo de 4-Bromo-2-(1-pirrolidinometil)pirrol-borano

25 Se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno
una suspensión de 3,1 g (0,01 moles) de bromuro de 1-(4-
bromopirrol-2-il-metilen)pirrolidinio finamente molido en
30 ml de tetrahidrofurano seco (THF) mientras se añaden gota
a gota, a lo largo de 10 minutos y agitando, 30 ml de comple-
jo de borano-THF 1 M y la mezcla se agita durante 2,5 horas
30 más mientras se enfría en un baño de hielo. Después se aña-

1 den gota a gota 10 ml de NaOH 1 N y se desprende hidrógeno.
La mezcla de reacción se acidula y se extrae con éter; los
extractos combinados se lavan con salmuera y se secan so-
bre carbonato potásico. Por evaporación a vacío se obtiene
5 el complejo de 4-bromo-2-(1-pirrolidinometil)pirrol-borano
en forma de aceite viscoso rojo claro. IR (neto): 3500,
3050, 2400, 2310 cm^{-1} .

EJEMPLO 30

4-Bromo-2-(1-pirrolidinometil)pirrol

10 Se disuelven 2,0 g del complejo de 4-bromo-2-(1-
pirrolidinometil)pirrol-borano en 10 ml de pirrolidina y la
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 72 horas,
después de lo cual se evapora el disolvente a vacío. El re-
siduo se disuelve en ácido clorhídrico 3 N y la solución re-
15 sultante se lava sucesivamente con éter, se trata con solu-
ción acuosa de hidróxido sódico al 10 % hasta alcalinidad y
después se extrae varias veces con éter. Los extractos com-
binados se lavan con salmuera y se secan sobre carbonato po-
tásico. Por evaporación del éter a vacío y recristalización
20 del residuo resultante en hexano se obtiene 4-bromo-2-(1-
pirrolidinometil)pirrol en forma de sólido beige, p.f. 96-
99°C.

EJEMPLO 31

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero em-
pleando una cantidad equivalente del 4-bromo-2-(1-pirrolidi-
nometil)pirrol producido en el Ejemplo 27 o en el Ejemplo
29 en lugar del 4-cloro-2-(1-pirrolidinometil)pirrol en for-
ma de base libre utilizado allí, se prepara 4-bromopirrol-
2-acetonitrilo.
30

1

EJEMPLO 32

4-Bromo-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo

5

10

15

20

Se enfría en un baño de hielo seco y acetona a -30°C una solución de 0,90 g (0,005 moles) de 4-bromopirrol-2-acetonitrilo y 0,87 g (0,0005 moles) de cloruro de p-clorobenzoil en 10 ml de cloruro de metileno y se agita mientras se trata con 0,58 mg (0,005 moles) de cloruro estánnico anhidro. Precipita un sólido naranja. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente durante 1 hora hasta 5°C y se vierte y se rascan las paredes en agua de hielo. La mezcla se extrae con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con solución acuosa de N,N-dimetilamino-1,3-propanodiamina, ácido clorhídrico 3 N, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El aceite viscoso que resulta de la evaporación del disolvente a vacío se cromatografía sobre gel de sílice (Mallinkrodt CC-7) relleno con benceno y se eluye con un gradiente de benceno-éter. El material deseado se eluye con éter al 15 % en benceno y se recristaliza en metanol para dar 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo en forma de sólido beige, p.f. $185-186^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 33

4-Bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo

25

30

Se prepara una solución de isopropóxido sódico disolviendo 0,25 g (0,011 moles) de sodio en 40 ml de isopropanol. A esta solución se añaden de una sola vez 2,9 g (0,009 moles) de 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo y 10 ml de isopropanol, seguido de 1,05 ml (0,011 moles) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos, después de lo cual se vierte en

1 150 ml de ácido clorhídrico diluido frío. El sólido amari-
llo que precipita se separa por filtración y se lava bien
con agua. Por cromatografía de este sólido sobre 100 g de
5 alúmina de Baker rellena con benceno y eluyendo con un gra-
diente de benceno-éter se obtiene el producto deseado en
la fracción de 5 % de éter en benceno. Esta fracción se eva-
pora y el sólido resultante se recristaliza dos veces en ace-
tato de etilo-hexano 1:1 para dar 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-
10 1-metilpirrol-2-acetonitrilo en forma de sólido blanco, p.f.
128,5-130,0°C.

EJEMPLO 34

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

Una solución de 0,05 g (1,1 milimoles) de hidró-
xido sódico en 2 ml de agua y 2 ml de etanol se combina con
15 0,19 g (0,56 milimoles) de 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-me-
tilpirrol-2-acetonitrilo y la mezcla se agita y se calienta
a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se vierte
en 30 ml de ácido clorhídrico 3 N frío; el precipitado que
se forma se separa por filtración y se lava bien con agua.
20 Por recristalización de este precipitado en acetonitrilo se
obtiene ácido 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-
acético en forma de sólido rosa, p.f. 190°C (desc.).

EJEMPLO 35

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32 pero em-
pleando una cantidad equivalente de 4-cloropirrol-2-aceto-
nitrilo y el cloruro de benzoilo apropiadamente sustituido
en lugar de 4-bromopirrol-2-acetonitrilo y cloruro de p-clo-
robenzoilo, respectivamente, allí utilizados, se preparan
30 los siguientes compuestos:

1 4-cloro-5-(p-bromobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(m-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
5 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo.

EJEMPLO 36

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 pero emplean-
do cantidades equivalentes de un compuesto apropiado prepara-
do como en el Ejemplo 35 y un sulfato de dialquilo inferior
apropiado en lugar del 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)pirrol-2-
acetonitrilo y del sulfato de dimetilo allí utilizados, se
preparan los siguientes compuestos:

15 4-cloro-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,
20 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acetoni-
trilo,
4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acetonitri-
lo,
4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acetonitrilo,
4-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acetonitrilo,
25 4-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acetoni-
trilo,
4-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo.

EJEMPLO 37

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, pero emplean-
do una cantidad equivalente de un compuesto apropiado prepa-

1 rado en el Ejemplo 36 en lugar del 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-
1-metilpirrol-2-acetonitrilo allí utilizado, se preparan los
siguientes compuestos:

5 ácido 4-cloro-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético
ácido 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acé-
tico,
10 ácido 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acé-
tico,
ácido 4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
ácido 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
15 ácido 4-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-
acético,
ácido 4-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético.

EJEMPLO 38

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, pero emplean-
do una cantidad equivalente del cloruro de benzoilo apropia-
damente sustituido en lugar del cloruro de p-clorobenzoilo
allí utilizado, se preparan los siguientes compuestos:

25 4-bromo-5-(p-bromobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo
4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-bromo-5-(m-clorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-bromo-5-(p-trifluormetilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,
4-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)pirrol-2-acetonitrilo,

30

1

EJEMPLO 39

5

: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 pero empleando cantidades equivalentes del correspondiente compuesto 4-bromado preparado como en el Ejemplo 38 en lugar de los compuestos 4-clorados allí utilizados, se obtienen los compuestos 4-bromo-1-alquílicos inferiores correspondientes a los preparados allí.

10

Después, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 pero empleando una cantidad equivalente de un compuesto bromado apropiado preparado como antes en lugar del 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo allí utilizado se preparan los siguientes compuestos:

15

ácido 4-bromo-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,

20

ácido 4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,

25

ácido 4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
ácido 4-bromo-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,

30

ácido 4-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético.

EJEMPLO 40

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 pero empleando el nitrilo α -no sustituido apropiado preparado en los Ejemplos 33 , 36 y 39 y el yoduro de alquilo inferior apropiado en lugar del 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-ace-

1 tonitrilo y del yoduro de metilo allí utilizados, se preparan los siguientes compuestos:

4-bromo-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

5 4-cloro-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

10 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

4-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

15 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetonitrilo,

4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetonitrilo,

20 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetonitrilo,

4-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

25 4-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

4-bromo-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

30 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetonitrilo,

1 4-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-aceto-
nitrilo,

4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acetonitrilo,

5 4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-
acetonitrilo,

4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetoni-
trilo,

10 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetoni-
trilo,

4-bromo-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acetonitrilo,

4-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-aceto-
nitrilo.

15

EJEMPLO 41

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 pero emplean-
do una cantidad equivalente de un compuesto apropiado prepa-
rado en los Ejemplos 10 o 40 en lugar del 4-cloro-5-(p-cloro-
benzoil)-1-metilpirrol-2-acetonitrilo allí utilizado, se pre-
paran los siguientes compuestos:

20

ácido 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético,

ácido 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético,

25

ácido 4-cloro-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acé-
tico,

ácido 4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-
2-acético,

30

ácido 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético,

- 1 ácido 4-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- 5 ácido 4-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 4-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- 10 ácido 4-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 4-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 4-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- 15 ácido 4-bromo-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- 20 ácido 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 4-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 4-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- 25 ácido 4-bromo-5-(2,3,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 4-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- 30 ácido 4-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,

1 ácido 4-bromo-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
3 ácido 4-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético.

5

EJEMPLO 42

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero empleando una cantidad equivalente de un ácido pirrol-2-acético apropiadamente sustituido en lugar del ácido 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acético allí utilizado, se preparan los siguientes compuestos:

10

ácido 3-bromo-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
15 ácido 3-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,

15

ácido 3-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,

20

ácido 3-bromo-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,

25

ácido 3-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acético,

30

ácido 3-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
ácido 3-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,

1 ácido 3-bromo-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-
acético,

ácido 3-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metil-
pirrol-2-acético,

5 ácido 3-bromo-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-
2-acético,

ácido 3-bromo-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-
acético,

10 ácido 3-bromo-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acé-
tico,

ácido 3-bromo-5-(p-trifluorometilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-
2-acético,

ácido 3-bromo-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético,

15 ácido 3-bromo-5-(2,4-dimetiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-
2-acético.

EJEMPLO 43

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 pero emplean-
do una cantidad equivalente de un pirrol-2-acetato apropia-
damente sustituido en lugar del 1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-
2-acetato de metilo allí utilizado, se preparan los siguien-
tes compuestos:

3-cloro-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo,

3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de metilo,

25 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de etilo,

3-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de
etilo,

3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de
30 metilo,

- 1 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acetato de
metilo,
- 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acetato de metilo,
- 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acetato de metilo,
- 5 3-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato
de metilo,
- 3-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acetato de me-
tilo,
- 3-cloro-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acetato de
10 metilo,
- 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato
de metilo,
- ácido 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-acé-
tico,
- 15 ácido 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)-1-etilpirrol-2-acé-
tico,
- ácido 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)-1-metilpirrol-2-
20 acético,
- ácido 3-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(p-bromobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-
acético,
- ácido 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
25 acético,
- ácido 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-
acético,
- ácido 3-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-
30 acético,

- 1 ácido 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- 5 ácido 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acético,
- 10 ácido 3-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- ácido 3-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético,
- 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo,
- 15 3-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)- α -etil-1-metilpirrol-2-acetato de etilo,
- 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de metilo,
- 20 3-cloro-5-(2,4,6-trimetilbenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetato de metilo,
- 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetato de metilo,
- 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)- α -metil-1-etilpirrol-2-acetato de metilo,
- 25 3-cloro-5-(p-trifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de metilo,
- 3-cloro-5-(p-metiltiobenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de metilo,
- 30 3-cloro-5-(2,4-ditrifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acetato de metilo.

1

EJEMPLO 44

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero empleando el éster apropiado preparado en el Ejemplo 43 en lugar del 3-cloro-1-metil-5-(p-toluoil)pirrol-2-acetato de metilo allí utilizado, se preparan los siguientes compuestos: ácido 3-cloro-5-(p-bromobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, ácido 3-cloro-5-(p-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, ácido 3-cloro-5-(m-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, ácido 3-cloro-5-(3,4-diclorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, ácido 3-cloro-5-(2,4-ditrifluormetilbenzoil)- α -metil-1-metilpirrol-2-acético.

10

EJEMPLO 45

4-Cloro-1-metil-5-(p-metilsulfinilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo

15

A una suspensión de 0,50 g de 4-cloro-1-metil-5-(p-tiometilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo en 10 ml de ácido acético glacial se añaden 0,16 ml de solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas después de lo cual se vierte en agua y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del cloroformo del extracto seco se obtiene un aceite amarillo que cristaliza cuando se rascan las paredes de la vasija. Por recristalización del producto en cloroformo se obtiene 4-cloro-1-metil-5-(p-metilsulfinilbenzoil)pirrol-2-acetonitrilo, p.f. 139-141°C.

20

25

EJEMPLO 46

Acido 4-Cloro-1-metil-5-(p-metilsulfinilbenzoil)pirrol-2-acético

30

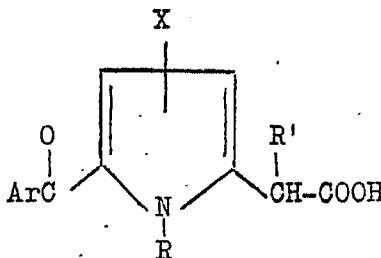
Se agita y se calienta a reflujo una suspensión de

1 0,50 g de 4-cloro-1-metil-5-(p-metilsulfinilbenzoil)pirrol-
2-acetonitrilo del Ejemplo 45 en una solución de 0,13 g de
hidróxido sódico en 2 ml de agua y 2 ml de etanol al 95 %;
durante 2 horas. Después la mezcla se vierte en agua y la so-
lución acuosa resultante se lava con cloroformo. La solución
5 acuosa lavada se acidula después a pH 1 con HCl 3 N. El sólido
que precipita se recoge por filtración y se recristaliza
en cloroformo-agua 10:1 para dar ácido 4-cloro-1-metil-5-
(p-metilsulfinilbenzoil)-pirrol-2-acético en forma de sólido
amarillo, p.f. 222-223°C.

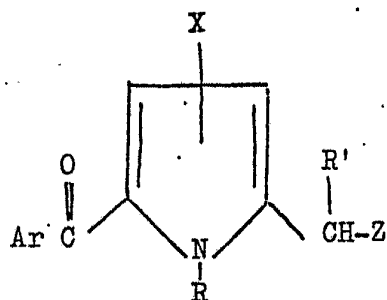
10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

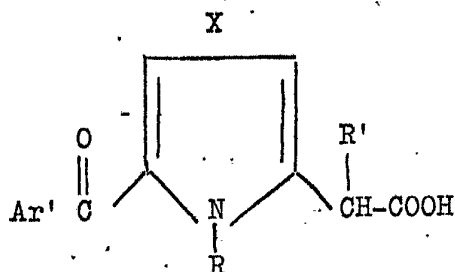
1. Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de ácido 1-alquil(inferior)-5-aroilpirrol-2-
acético halogenado de fórmula:



20 donde X es un miembro seleccionado entre el grupo formado
por cloro y bromo, R es alquilo inferior C₁₋₄, R' es un
miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno
y metilo y Ar es un miembro seleccionado entre el grupo
formado por fenilo y fenilo sustituido con 1 a 3 miembros
25 seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por
halógeno, alquilo inferior C₁₋₄, metoxi, trifluormetilo,
metilsulfinilo con la condición de que no más de dos de
ellos están seleccionados entre el grupo formado por tri-
fluormetilo, metiltio y metilsulfinilo, cuyo procedimien-
30 to se caracteriza por: someter un compuesto de fórmula



donde Z es -CN o COOR'' a hidrólisis convencional de nitrilo a ácido o de éster a ácido, para preparar un compuesto de fórmula



15

donde R'' es alquilo inferior C₁₋₅ con la condición que cuando X está en la posición 3, entonces Z es -COOR.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido 4-bromo-5-(p-toluoil)-1 metilpirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar el correspondiente éster etílico de dicho ácido.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido 4-cloro-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar el correspondiente 2-acetonitrilo.

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de ácido 4-bromo-5-(p-clorobenzoil)-1-metilpirrol-2-acético, caracterizado por hidrolizar el correspondiente 2-acetonitrilo.

30

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE ACIDO 1-ALQUIL(INFERIOR)-5-AROLLPIRROL-2-ACETICO HA-

1

LOGENADO.


Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid 21 de junio de 1976

BERNARDO UNGRIA

P. U.



10

15

20

25

30