



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 460.705	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13-JULIO-1977	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

16 PRIORIDADES:		
18 NUMERO	20 FECHA	23 PAIS
704.857	14-7-1976	ESTADOS UNIDOS
771.283	23-2-1977	ESTADOS UNIDOS

17 FECHA DE PUBLICIDAD	24 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	25 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

26 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PIRROL-1-CARBOXILICO "

27 SOLICITANTE (S)
SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
3401 Hillview Avenue - Palo Alto - California - Estados Unidos.

28 INVENTOR (ES)
Joseph M. Muchowski, de nacionalidad canadiense y Arthur F. Kluge, de nacionalidad estadounidense.

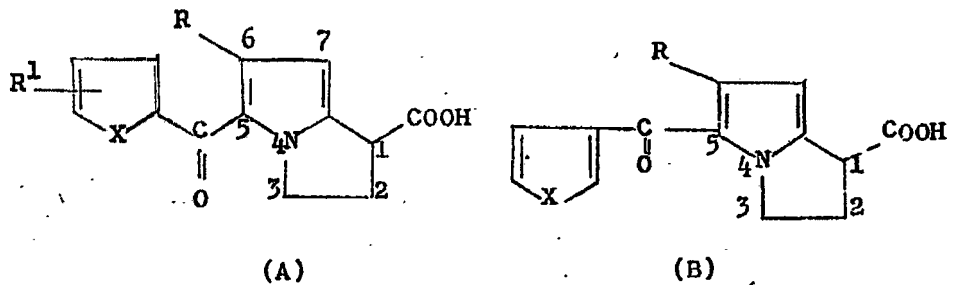
29 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 La presente invención se refiere a ciertos
nuevos derivados de ácidos pirrol-1-carboxílicos y al
proceso para la producción de los mismos.

5 Más particularmente, esta invención se re-
fiere a los nuevos ácidos 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]-
pirrol-1-carboxílicos sustituidos en la posición C-5
por un grupo 2-furoilo, 2-tenoilo, 3-furoilo o 3-tenoi-
lo, representados por las fórmulas:



15 y los ácidos isoméricos individuales (1) y (d) de los
mismos y los ésteres y sales de los mismos no tóxicos
farmacéuticamente aceptables, donde X es oxígeno o
azufre; R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior que
tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R¹ es hidrógeno,
20 metilo, cloro o bromo, estando la sustitución R¹ en los
compuestos de Fórmula (A) en las posiciones 3, 4 6 5
del anillo furano o tiofeno, y al método para la pro-
ducción de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención se-
gún se describe antes y con más amplitud después, ex-
ceptuando los isómeros ácidos (d) y derivados de los
mismos, exhiben actividades anti-inflamatoria, anal-
gésica y antipirética y son por lo tanto útiles en el
tratamiento de inflamación, dolor y/o pirexia en ma-
30 míferos, según se describe aquí con mayor detalle.

1 También son relajantes de los músculos lisos.

5 El término "ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables" como se usa aquí se refiere a "ésteres de alquilo" derivados de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono y sales derivadas de bases inorgánicas y orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, respectivamente.

10 Grupos éster de alquilo típicos son ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isoamilo, pentilo, isopentilo, hexilo, octilo, nonilo, isodecilo, 6-metildecilo y dodecilo.

15 Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, de zinc, cobre, sales manganosas, de aluminio, férricas, mangánicas y las semejantes. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas que existen en forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas intercambiadoras de iones tales como isopropilamina, 20 trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, 25 etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperi-

30

1

dina, resinas de poliaminas y las semejantes. Bases orgánicas no tóxicas, particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.

5

Los nuevos compuestos de Fórmulas (A) y (B) y Fórmulas (XI) y (XII) ilustradas abajo, existen como pares de isómeros ópticos (o enantiomorfos), es decir, una mezcla (dl). Sin embargo, cada isómero óptico así como también las mezclas (dl) de los mismos están incluidos dentro de la presente invención.

10

Cuando los nuevos compuestos de esta invención se usan para producir una respuesta fisiológica (v.g., actividad anti-inflamatoria, analgésica o antipirética), es decir, que van a usarse como medicinales, un subgrupo preferido es aquel de los compuestos de Fórmula (A) y (B), y sus isómeros ácidos (l) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

20

Un subgrupo adicional, para compuestos que van a usarse como medicinales son los compuestos de Fórmula (A) y sus isómeros ácidos (l) de Fórmula (A) y los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y este subgrupo puede dividirse en dos subgrupos más formados por (a) el compuesto de Fórmula (A), es decir, el compuesto (dl) donde R y R¹ son hidrógeno y X es azufre y (b) el isómero ácido (l) de Fórmula (B) donde R y R¹ son hidrógeno y X es azufre y los ésteres y sales de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

25

30

Los isómeros ácidos (d) de Fórmulas (A) y

1

(B) y los ésteres y sales de los mismos, farmacéutica-
mente aceptables son útiles como intermediarios para
la preparación de los ácidos (dl) de Fórmulas (A) y
(B), según se describe después con más amplitud.

5

Los nuevos compuestos (dl) de la presente
invención pueden prepararse por un proceso ilustrado
por la secuencia de reacciones siguientes:

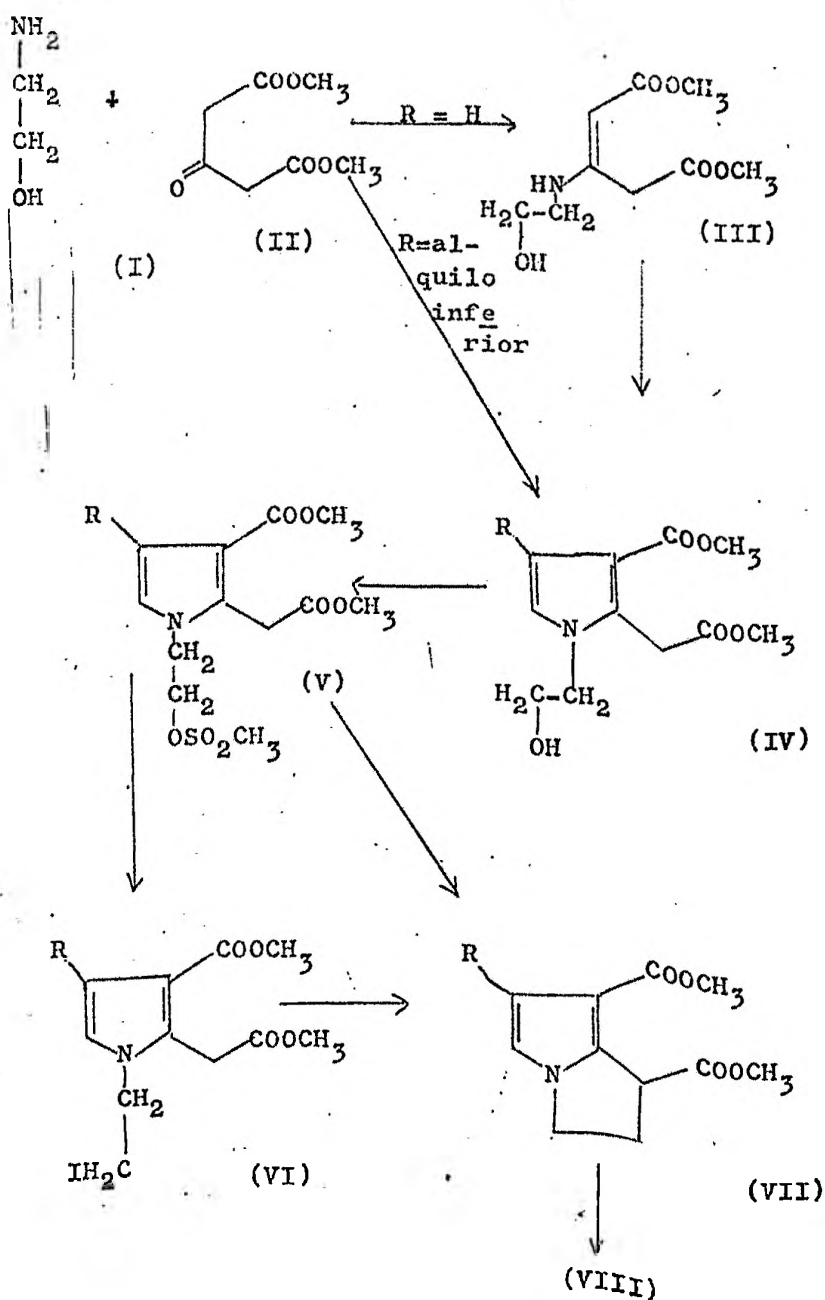
10

15

20

25

30



1

5

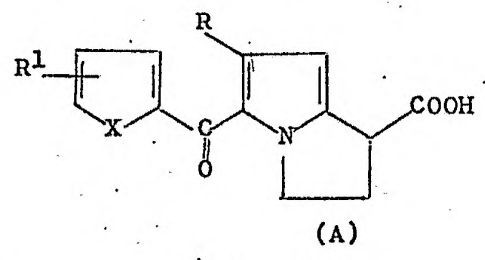
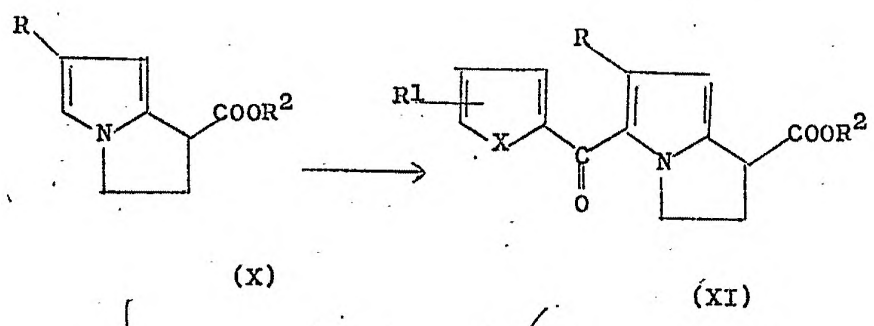
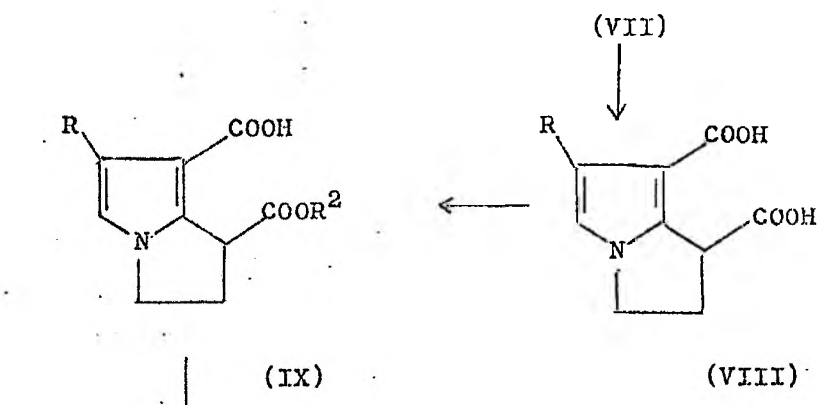
10

15

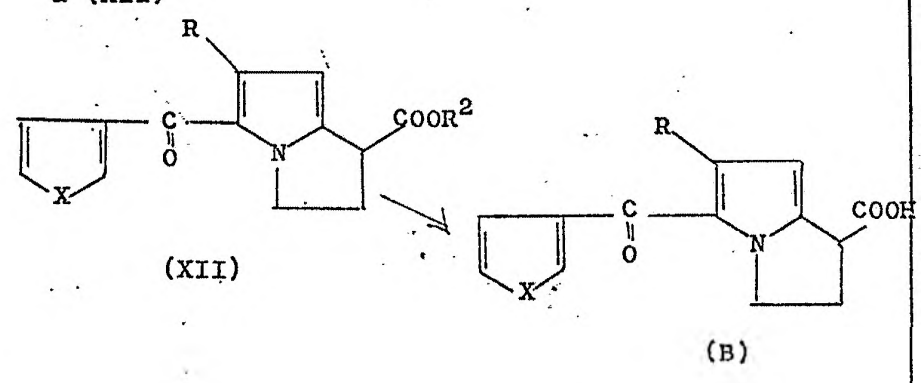
20

25

30



a (XII)



1

donde X, R y R¹ tienen el significado indicado anteriormente y R² es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, v.g., metilo, etilo, isopropilo o n-butilo.

5

10

15

20

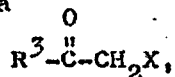
25

30

Al practicar el proceso bosquejado anteriormente, para la preparación del compuesto de Fórmula (IV) donde R es hidrógeno, se hacen reaccionar cantidades equimolares de etanolamina (I) y 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (II) a una temperatura de aproximadamente 0º a aproximadamente la temperatura ambiente, para formar fácilmente una solución de la vinilamina de Fórmula (III), que se trata entonces, preferiblemente in situ, en un solvente orgánico inerte adecuado, bajo condiciones anhidras, con 2-bromoacetaldehído o 2-cloroacetaldehído, aproximadamente de 40º a 100ºC por un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a más o menos 16 horas. Solventes adecuados para esta reacción son los solventes apróticos tales como acetonitrilo, tetrahydrofurano, dimetoxietano, cloroformo, diclorometano y los semejantes. En las representaciones preferidas, la reacción se conduce en solución de acetonitrilo, a temperatura de reflujo por aproximadamente 1 hora. Los reactivos 2-bromo-(cloro)-acetaldehído son compuestos conocidos, o pueden obtenerse por pirólisis de los correspondientes dietilacetales en presencia de ácido oxálico dihidratado.

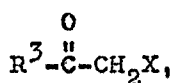
Para preparar los compuestos de fórmula (IV) donde R es un grupo alquilo inferior, preferiblemente de cadena recta, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

1 se trata una mezcla acuosa de etanolamina (I) y 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (II) con un compuesto de la Fórmula



5 en donde X es bromo o cloro y R³ es un grupo alquilo inferior, preferiblemente de cadena recta de 1 a 4 átomos de carbono y de preferencia 1-bromoacetona, 1-bromo-2-butanona, 1-bromo-2-pentanona y 1-bromo-2-hexanona, aproximadamente de 40°C a 100°C por un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 16 horas. En la representación preferida la reacción se conduce a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora a más o menos 6 horas. Los reactivos

15



son compuestos conocidos.

20

La esterificación del compuesto (IV) con cloruro de metansulfonilo en presencia de una amina terciaria, es decir, trietilamina, piridina y las semejantes, opcionalmente en presencia de un cosolvente tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente la temperatura ambiente, por aproximadamente 10 minutos a más o menos 2 horas, produce el correspondiente mesilato de Fórmula (V), que se convierte en el correspondiente N-(2-yodoetil)pirrol de Fórmula (VI) por reacción con yoduro de sodio en solución de acetonitrilo, a temperatura de reflujo por aproximadamente 1 a 10

25

30

horas.

1 Por reacción de los compuestos de yodoetil
de Fórmula (VI) con hidruro de sodio en un solvente
orgánico inerte adecuado tal como dimetilformamida, se
obtienen el 1,2-dihidro-3H-pirrol-1,7-
5 dicarboxilato de dimetilo y los derivados 6-alquil
sustituídos de los mismos (VII). Esta ciclización se
efectúa bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo at-
mósfera de argón o nitrógeno, a temperaturas del or-
den de 15° a 40°C por un período de tiempo de apro-
10 ximadamente 15 minutos a 4 horas. Se obtienen mejo-
res resultados efectuando la reacción a temperatura
ambiente, por aproximadamente 30 minutos cuando R es
hidrógeno.

15 Alternativamente, los compuestos de Fórmula
(VII) se pueden preparar por ciclización directa del
mesilato (V) con hidruro de sodio en solución de di-
metilformamida, aproximadamente de -10°C a la tempe-
ratura ambiente, por aproximadamente de 30 minutos a
alrededor de 2 horas.

20 La hidrólisis básica de un compuesto de
Fórmula (VII) con un hidróxido o carbonato de metal
alcalino, v.g., hidróxido de sodio, hidróxido de po-
tasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y
los semejantes, en un alcohol alifático inferior acuo-
25 so, v.g., metanol o etanol, a una temperatura entre
la ambiente y la de reflujo, por aproximadamente 4 a
24 horas, produce el correspondiente diácido libre
de Fórmula (VIII) es decir, ácido 1,2-dihidro-3H-pi-
rrol-1,7-dicarboxílico y sus deriva-
30 dos 6-alquílicos. La hidrólisis se lleva a cabo de

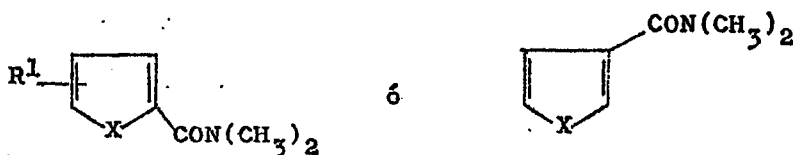
1 preferencia usando hidróxido de potasio metanólico
acuoso, a temperatura de reflujo por aproximadamente
10 horas.

5 El grupo ácido carboxílico en la posición
C-1 en el compuesto (VIII) se esterifica entonces
selectivamente por tratamiento con un alcohol alifá-
tico inferior, v.g., metanol, etanol, isopropanol,
n-butanol y los semejantes, en presencia de cloruro
de hidrógeno, para producir el correspondiente ácido
10 1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato-7-
alquil-carboxílico de Fórmula (IX). La reacción se
efectúa a una temperatura de aproximadamente 0° a
50°C, por aproximadamente de 1 a 4 horas.

15 La decarboxilación de los compuestos mono-
esterificados (IX) a los correspondientes compuestos
de Fórmula (X), los intermediarios clave en el pro-
ceso para obtener los compuestos de la presente in-
vención, se logra por calentamiento del compuesto (IX)
a una temperatura elevada, del orden de aproximada-
20 mente 230° a aproximadamente 280°C, por un período
de tiempo suficiente para completar la reacción. El
curso de la reacción puede seguirse por la propor-
ción de la evolución de dióxido de carbono y por aná-
lisis cromatográfico en placa delgada, (t.l.c.), sien-
do generalmente completa la decarboxilación dentro
25 de aproximadamente 45 a 90 minutos. El producto de
la reacción, a saber, 1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de alquilo y los derivados 6-al-
quil del mismo (X), se puede purificar por técnicas
30 cromatográficas. Alternativa y particularmente para

1 la decarboxilación de pequeños lotes del compuesto (IX), el producto de la reacción (X), se puede destilar directamente del recipiente de reacción.

5 La condensación de un compuesto (X) con una amida de las fórmulas:



10 donde X y R¹ tienen el significado indicado anteriormente, produce los correspondientes 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]-pirrol-1-carboxilatos de alquilo 5-sustituídos de Fórmulas (XI) ó (XII) respectivamente.

15 Esta reacción se efectúa en un solvente orgánico aprótico inerte y en presencia de oxiclорuro de fósforo, a temperatura de reflujo por aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas bajo una atmósfera inerte, seguido de reflujo adicional en presencia de acetato de sodio, por aproximadamente 2 a 10 horas. Alternativamente, en lugar de oxiclорuro de fósforo se pueden usar otros cloruros de ácidos tales como fosgeno o cloruro de oxalilo.

25 En las representaciones preferidas, esta condensación se lleva a cabo agregando una solución del compuesto (X) en un solvente adecuado a una mezcla refluja previamente de 1,1 a 2 equivalentes molares de la amida deseada y oxiclорuro de fósforo en el mismo solvente, refluja la mezcla reaccionante así obtenida por aproximadamente 2 a 30 horas, bajo atmósfera de argón y después de esto agregándole

30

1 aproximadamente de 3 a 10 equivalentes molares de acetato de sodio, seguido de un período adicional de reflujo por aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas.

5 Solventes adecuados para esta reacción son los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y los semejantes, dimetoxietano y tetrahidrofurano. El solvente preferido es el 1,2-dicloroetano.

10 Representativas de las N,N-dimetilamidas que pueden usarse son:

- N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetilfuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-3-metiltiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-4-metiltiofen-2-carboxamida;
- 15. N,N-dimetil-5-metiltiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-4-clorotiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-5-clorotiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-3-bromotiofen-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-5-bromotiofen-2-carboxamida,
- 20 N,N-dimetil-3-metilfuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-4-metilfuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-4-clorofuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-5-clorofuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetil-4-bromofuran-2-carboxamida,
- 25 N,N-dimetil-5-bromofuran-2-carboxamida,
- N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida y
- N,N-dimetilfuran-3-carboxamida.

30 Estas amidas pueden prepararse en forma convencional a partir de los correspondientes ácidos tiofen- o furan-2(3)-carboxílicos es decir, por con-

1

versión en los cloruros de ácido seguido de tratamiento con dimetilamina.

5

Por hidrólisis alcalina del grupo éster alquílico en un compuesto de Fórmulas (XI) ó (XII) se obtienen los correspondientes ácidos libres de Fórmulas (A) ó (B), respectivamente. La hidrólisis se efectúa en forma convencional, con un hidróxido o carbonato de metal alcalino, v.g., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y los semejantes, en un alcohol alifático inferior acuoso, v.g., metanol, etanol, etc., a una temperatura de aproximadamente la ambiente a la de reflujo por aproximadamente 30 minutos a 4 horas, bajo una atmósfera inerte. En las representaciones preferidas esta hidrólisis se efectúa con hidróxido de potasio metanólico acuoso, a temperatura de reflujo, por aproximadamente 2 horas.

10

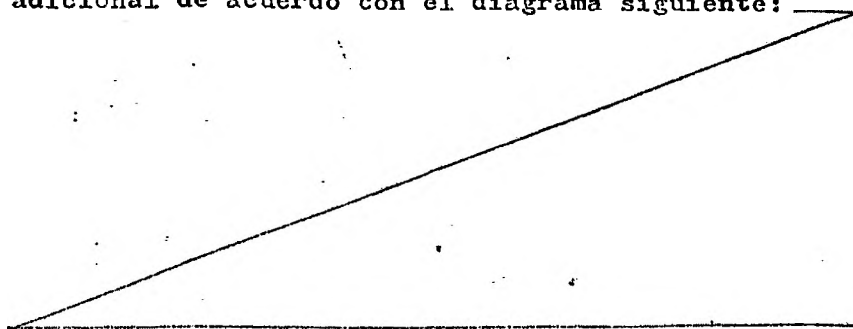
15

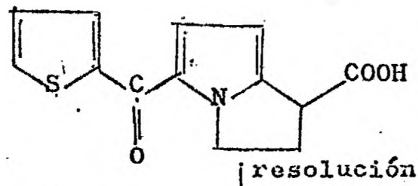
20

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) pueden resolverse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, para obtener los correspondientes isómeros individuales de los mismos. Así, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (A) donde R y R¹ son hidrógeno y X es azufre, puede someterse a tratamiento adicional de acuerdo con el diagrama siguiente:

25

30





(A¹)

10

A¹- sal de (d) anfetamina del isó-
mero ácido (1)

A¹- isómero
ácido (1)

15

Mezcla de { A¹- sal de (d) anfetamina del isómero ácido (d) }
{ A¹- sal de (d) anfetamina del isómero ácido (1) }

20

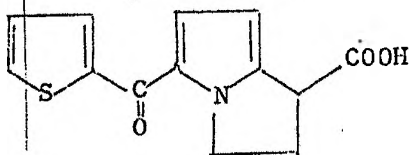
Una descripción más detallada de este procedimiento se establece en el Ejemplo 10 B-1 posterior.

25

Alternativamente, los isómeros ácidos (1) y los isómeros ácidos (d) de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) pueden obtenerse aplicando la técnica conocida de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) a los ésteres α -fenetil diastereoisoméricos de los compuestos de Fórmulas (A) y (B), seguido de hidrólisis ácida. Así, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (A) donde R y R¹ son hidrógeno y X es azufre, pueden someterse a tratamiento adicional de acuerdo con el diagrama siguiente:

30

1



5

(A¹)

varios
pasos

10

Mezcla de
(A¹) éster (l)-α-fenetílico del
isómero ácido (l)
(A¹) éster (l)-α-fenetílico del
isómero ácido (d)

15

separar
usando
HPLC

20

(A¹) éster (l)-fenetílico del isómero ácido (l)

25

(A¹)-éster (l)-fenetili-
co del isómero ácido (d)

30

(A¹)-isómero ácido (l)

(A¹)-isómero ácido (d)

1 Una descripción más detallada de este procedimiento se establece en el Ejemplo 10 B-2 posterior.

5 Los ácidos libres de Fórmulas (A) y (B) pueden convertirse en otros ésteres alquílicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, por métodos convencionales, v.g., por tratamiento con (a) el alcohol correspondiente para obtener el éster deseado, en presencia de un ácido mineral fuerte, (b) un diazoalcano etéreo o (c) el yoduro de alquilo deseado en presencia de carbonato de litio. Los isómeros ácidos (1), se pueden convertir en sus ésteres alquílicos por los métodos (b) y (c) anteriores.

10

15 Las sales derivadas de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y sus isómeros ácidos (1) se preparan tratando estos ácidos libres con una cantidad apropiada de una base farmacéuticamente aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables representativas son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido ferroso, hidróxido de zinc, hidróxido de cobre, hidróxido manganoso, hidróxido de aluminio, hidróxido férrico, hidróxido mangánico, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, etc. La reacción se efectúa en agua, sola o en combinación con un solvente

20

25

30

1 orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura
de aproximadamente 0º a aproximadamente 100ºC, prefe-
riblemente a temperatura ambiente. Solventes orgáni-
cos inertes, miscibles con agua, típicos incluyen me-
5 tanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano
o tetrahidrofurano. La relación molar de los compues-
tos de Fórmulas (A) o (B) o los isómeros ácidos (1)
de los mismos a base usada se seleccionan para propor-
cionar la relación deseada para cualquier sal parti-
10 cular. Para preparar, por ejemplo, las sales de cal-
cio o de magnesio de los compuestos de Fórmulas (A) o
(B) o los isómeros ácidos (1) de los mismos, el ácido
libre de partida puede tratarse con por lo menos me-
dio equivalente molar de la base farmacéuticamente
15 aceptable para dar una sal neutra. Cuando se prepa-
ran las sales de aluminio de los compuestos de Fórmu-
las (A) o (B) o los isómeros ácidos (1) de los mismos,
se emplea por lo menos un tercio de equivalente molar
de la base farmacéuticamente aceptable si se desea un
20 producto de sal neutra.

En el procedimiento preferido, las sales
de calcio y de magnesio de los compuestos de Fórmu-
las (A) y (B) y los isómeros ácidos (1) de los mis-
mos, pueden prepararse tratando las correspondientes
25 sales de sodio o potasio de los mismos con por lo
menos medio equivalente molar de cloruro de calcio
o cloruro de magnesio, respectivamente, en una so-
lución acuosa, sola o en combinación con un solven-
te orgánico inerte, miscible con agua, a una tem-
30 peratura de aproximadamente 20º a aproximadamente

1 100°C. Preferiblemente, las sales de aluminio de los
compuestos presentes, pueden prepararse tratando los
5 correspondientes ácidos libres con por lo menos un
tercio de equivalente molar de un alcóxido de alumi-
nio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido
de aluminio, etc., en un solvente hidrocarbonado, tal
como benceno, xileno, ciclohexano y los semejantes, a
una temperatura de aproximadamente 20° a aproximada-
mente 115°C. Se pueden usar procedimientos simila-
res para preparar sales de bases inorgánicas que no
10 son suficientemente solubles para fácil reacción.

Se comprende que el aislamiento de los com-
puestos aquí descritos puede efectuarse, si se desea,
por cualquier procedimiento adecuado de separación o
15 purificación, tal como, por ejemplo, extracción, fil-
tración, evaporación, destilación, cristalización,
cromatografía en placa delgada o cromatografía en co-
lumna, cromatografía de líquidos de alta presión
(HPLC) o una combinación de estos procedimientos.
20 Ilustraciones de procedimientos adecuados de separa-
ción y aislamiento pueden tenerse por referencia a
los ejemplos posteriores. Sin embargo, pueden usarse
también, por supuesto, otros procedimientos equiva-
lentes de separación o aislamiento.

25 En tanto que los isómeros ácidos (d) no
se usan de por sí como agentes medicinales, ellos
pueden, si se desea, convertirse en sus ésteres y
sales no tóxicos, farmacóticamente aceptables, de
acuerdo con los métodos descritos para la conversión
30 de los isómeros ácidos (1) en sus ésteres y sales no

1

tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

5

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y los isómeros ácidos (1) de los mismos y los ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos, inhibidores de agregación de plaquetas, agentes fibrinolíticos y como relajantes de los músculos lisos. Estos compuestos pueden usarse profiláctica y terapéuticamente.

10

15

20

Las composiciones que contienen estos compuestos son por lo tanto útiles en el tratamiento y eliminación de inflamación, tal como padecimientos inflamatorios del sistema músculo-esquelético, articulaciones esqueléticas y otros tejidos, por ejemplo en el tratamiento de padecimientos inflamatorios, tales como reumatismo, contusión, laceración, artritis, fracturas de huesos, padecimientos post-traumáticos y gota. En aquellos casos en que las condiciones anteriores incluyen dolor y pírexia acoplados con inflamación, los compuestos presentes son útiles para el alivio de estos padecimientos así como la inflamación.

25

30

La administración de los compuestos activos de Fórmulas (A) o (B) o los isómeros ácidos (1) de los mismos y sus ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica apropiada puede ser vía cualquiera de las formas aceptadas de administración de agentes para el tratamiento de inflamación, dolor o pírexia, o la profilaxis de ellos. Así, la administración

1 puede ser por ejemplo, oral, parenteral o tópica, en
forma de dosis sólida, semisólida o líquida, tal como,
por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsu-
5 las, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones,
cremas, lociones ungüentos o lo semejante, preferi-
blemente en formas adecuadas de dosis unitarias para
simple administración de dosis precisas. Las compo-
siciones incluirán un vehículo o excipiente farma-
cético convencional y un compuesto activo de Fórmu-
10 las (A) o (B) o los isómeros ácidos (1) de los mis-
mos y las sales y ésteres no tóxicos, farmacéutica-
mente aceptables de los mismos y, además pueden in-
cluirse otros agentes medicinales, agentes farmacéu-
ticos, vehículos, adyuvantes, etc.

15. La forma de administración preferida, para
los padecimientos detallados con anterioridad, es la
oral, usando un régimen de dosis diaria conveniente
que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflic-
ción. Generalmente, se usa una dosis diaria de apro-
20 ximadamente 25 mg. a 500 mg. del compuesto activo de
Fórmulas (A) o (B) o sus isómeros ácidos (1) y los
ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente acepta-
bles. La mayoría de los padecimientos responde al
tratamiento que comprende un nivel de dosis del or-
25 den de 0,5 mg. a 6 mg. por kilogramo de peso corpo-
ral por día. Para dicha administración oral se for-
ma una composición no tóxica, farmacéuticamente acep-
table mediante la incorporación de cualquiera de los
excipientes empleados normalmente, tales como por
30 ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa,

1 almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, tal-
co, celulosa, glucosa, gelatina, sucrosa, carbonato
de magnesio y los semejantes. Dichas composiciones
5 toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas,
píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de acción
prolongada y lo semejante.

Los compuestos activos de Fórmulas (A) o
(B) o los isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales
no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
10 pueden formularse en forma de supositorios, usando,
por ejemplo, polialquilenglicoles,, por ejemplo, po-
lipropilenglicol, como vehículo. Las composiciones
líquidas farmacéuticamente administrables, pueden pre-
pararse, por ejemplo por disolución, dispersión, etc.
15 de un compuesto activo, como se describe anterior-
mente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un
vehículo, tal como por ejemplo, agua, solución sali-
na, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y los semejan-
tes, para formar así una solución o suspensión. Si
20 se desea, la composición farmacéutica que va a admi-
nistrarse puede contener también menores cantidades
de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agen-
tes humectantes o emulsificantes, agentes buffer de
pH y los semejantes, tal como por ejemplo, acetato
25 de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trieta-
nolamina, etc.

Métodos efectivos para preparar dichas for-
mas de dosificación son conocidos, o serán evidentes
para aquellos peritos en la materia, por ejemplo,
30 ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pu-

1 blishing Company, Easton, Pennsylvania, 14 th. Edi-
tion, 1970. La composición que va a administrarse
contendrá, en cualquier caso una cantidad del (o los)
compuesto(s) activo (s) en una cantidad farmacéutica-
5 mente efectiva para aliviar el padecimiento particu-
lar que está siendo tratado, de acuerdo con las téc-
nicas de esta invención.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) y los
isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos,
10 farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos
anteriormente, son también relajantes de los músculos
lisos uterinos y por lo tanto son útiles como agentes
para el mantenimiento del embarazo en mamíferos pre-
ñados, para beneficio de la madre y/o el feto, hasta
15 que se considera que la terminación del embarazo,
desde un punto de vista médico, es favorable o más
favorable para la madre y/o el feto. Debe compren-
derse, sin embargo, que en ciertos casos, por ejemplo,
cuando la labor de parto ha empezado (es decir, la
20 madre está experimentando contracciones uterinas,
especialmente cerca del término completo), esa admi-
nistración de los compuestos aquí descritos puede no
mantener el estado de preñez por un período de tiem-
po indefinido. Más bien en dichos casos la gesta-
25 ción estará, con más probabilidad, ligeramente "pro-
longada", un factor que puede ser ventajoso ya sea
para la madre y/o el feto.

En particular, los compuestos de Fórmulas
(A) y (B) y sus isómeros ácidos (1) y los ésteres y
30 sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de

1 los mismos, se usan como agentes para diferir la ini-
ciación de, o para posponer el parto. Según se usa
en esta solicitud, la frase "para diferir la inicia-
ción del parto" pretende cubrir aquel retardo en el
5 parto causado por la administración de los compuestos
de Fórmulas (A) ó (B) o sus isómeros ácidos (1) y los
ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente acepta-
bles de los mismos, en cualquier momento antes de que
10 hayan empezado las contracciones musculares uterinas.
Así, se pretende que la frase antes mencionada cubra
la prevención anticipada de aborto en el embarazo (es
decir, antes de que el feto sea "viable") así como
también el retardo del parto prematuro, un término que
15 algunas veces se usa con respecto a aquella labor pre-
matura experimentada al final del embarazo cuando se
considera que el feto es "viable". En cualquier ca-
so, los agentes se administran como agentes profi-
lácticos cuando dicha administración tiende a pre-
venir la iniciación del parto. Esta administración
20 es particularmente útil en el tratamiento de mujeres
que tienen una historia de abortos espontáneos, abor-
tos del 4º al 6º mes de embarazo o nacimientos prema-
turos (i.e., nacimientos antes de alcanzar el término
final). Dicha administración es útil donde hay indica-
25 ciones clínicas de que el embarazo debe terminarse an-
tes del tiempo que se considera favorable para la ma-
dre y/o el feto.

30 Con respecto a los animales, este trata-
miento puede también utilizarse para sincronizar el
nacimiento en un grupo de animales preñados para que

1 los compuestos de Fórmulas (A) ó (B), o sus isómeros
ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos, farma-
céticamente aceptables de los mismos, para los efec-
5 tos establecidos anteriormente debe concordar con las
mejores y/o aceptadas prácticas médicas (o veterina-
rias) para que la madre y el feto obtengan los máxi-
mos beneficios. Por ejemplo, la administración no
debe continuarse pasado el término final porque el
feto muere en el útero.

10 Al practicar los métodos de la presente in-
vención, una cantidad efectiva terapéuticamente de
los compuestos de Fórmulas (A) ó (B), o sus isómeros
ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos, farma-
céticamente aceptables de los mismos, o una compo-
15 sición farmacéutica conteniendo los mismos compues-
tos, se administra al mamífero, hembra preñada, vía
cualquiera de los métodos conocidos usuales y acep-
tables en la materia. El compuesto puede adminis-
trarse ya sea solo o en combinación con otro compues-
20 to o compuestos, como se definió anteriormente, u
otros agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes,
etc. Dicho compuesto o compuestos o composiciones
pueden administrarse oral o parenteralmente en dosi-
ficaciones en forma de sólido o semi-sólido o líqui-
do. Típicamente, la administración es mediante una
25 composición farmacéutica conteniendo el compuesto
farmacéuticamente activo y uno o más vehículos o
adyuvantes farmacéuticos.

30 La composición farmacéutica administrable
puede tomar la forma de tabletas orales, vaginales

1 o uterinas o supositorios, píldoras, cápsulas, solu-
ciones líquidas, suspensiones o lo semejante, prefe-
riblemente en formas de dosificaciones unitarias ade-
cuadas para administración simple de dosis precisas.

5 Los vehículos sólidos no tóxicos convencionales in-
cluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de ma-
nitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, saca-
rina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina, su-
crosa, carbonato de magnesio y los semejantes. El

10 compuesto activo, como se definió anteriormente, se
puede formular en supositorios usando como vehículo,
por ejemplo, polialquilenglicoles, como polipropi-
lenglicol. Las composiciones líquidas farmacéutica-
mente administrables se pueden preparar, por ejemplo,

15 por disolución, dispersión, etc., de un compuesto
activo, como se definió anteriormente, y adyuvantes
farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como,
por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa,
glicerol, etanol y los semejantes, para formar así

20 una solución o suspensión. Si se desea, la composi-
ción farmacéutica para administración puede también
contener cantidades menores de sustancias auxiliares
no tóxicas tales como agentes humectantes e emulsi-
ficantes, agentes reguladores de pH y los semejantes,

25 por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbi-
tán, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos pre-
sentes para preparar dichas formas de dosificación
son conocidos o serán evidentes para aquellos peritos
en esta materia; por ejemplo, ver Remington's Pharma-

30 ceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton,

1. Pennsylvania, 14a. Edición, 1970. La composición o
formulación para administrarse contendrá en cualquier
caso, una cantidad del compuesto o compuestos activos
5 en una cantidad efectiva para diferir la iniciación
del parto o posponer el parto cuando ya han empezado
las contracciones uterinas. Generalmente se adminis-
trará una dosis diaria de 0,5 mg. a aproximadamente
25 mg. del compuesto activo por kilogramo de peso cor-
poral, administrándose una sola dosis diaria o hasta
10 3 ó 4 dosis más pequeñas, dadas regularmente durante
el día. La cantidad de compuesto activo administra-
da dependerá, por supuesto, de su actividad relativa.

La Preparación y Ejemplos siguientes ilus-
tran la invención pero no pretenden limitar su alcan-
ce. La abreviación "t.l.c." se refiere a cromatogra-
15 fía en placa delgada y todas las proporciones de mez-
clas con respecto a líquidos se refiere a proporcio-
nes en volúmen. También, cuando es necesario se re-
piten los ejemplos para preparar material adicional
20 para ejemplos subsecuentes; y a menos que se especi-
fique de otro modo, las reacciones se llevan a cabo
a temperatura ambiente (20° a 30°C).

PREPARACION

Una mezcla de 23 g. del ácido 4-clorotio-
25 fen-2-carboxílico (J. Iriarte et al., J. Heterocy-
clic Chem. 13, 393) y 80 ml. de cloruro de tionilo,
se calienta a reflujo bajo condiciones anhidras por
4 horas. El exceso de cloruro de tionilo se elimina
y el residuo se destila bajo presión reducida (60°C/
30 2 mm) para dar 18 g. de cloruro del ácido 4-cloro-

1 tiofen-2-carboxílico.

Una solución de 10,5 g. de cloruro del ácido
4-clorotiofen-2-carboxílico en 500 ml. de benceno
anhidro se enfría en un baño de agua-hielo y se bor-
bota lentamente dimetilamina a través de la solución
por 30 minutos. Se quita el baño de agua-hielo, man-
teniendo la corriente de dimetilamina por 15 minutos
más. La mezcla reaccionante se diluye entonces con
100 ml. de solución de cloruro de sodio al 10% y se
agita por 5 minutos a temperatura ambiente, la fase
orgánica se separa, lava con ácido clorhídrico al 10%,
solución de bicarbonato de sodio saturada y solución
saturada de cloruro de sodio, seca sobre sulfato de
sodio y evapora a sequedad bajo presión reducida para
producir la N,N,-dimetil-4-clorotiofen-2-carboxamida.

En forma similar, los ácidos tiofen- y fu-
ran-2-carboxílicos enumerados abajo en la columna I
se convierten en las N,N-dimetilamidas enumeradas en
la columna II:

	I	II
20	ácido tiofen-2-carboxílico	N,N-dimetiltiofen-2-carbo- xamida
	ácido furan-2-carboxílico	N,N-dimetilfuran-2-carbo- xamida
25	ácido 3-metiltiofen-2-car- boxílico	N,N-dimetil-3-metiltiofen- 2-carboxamida
	ácido 4-metiltiofen-2-car- boxílico	N,N-dimetil-4-metiltiofen- 2-carboxamida
30	ácido 5-metiltiofen-2-car- boxílico	N,N-dimetil-5-metiltiofen- 2-carboxamida

	I	II
1	ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico	N,N-dimetil-5-clorotiofen-2-carboxamida
5	ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico	N,N-dimetil-3-bromotiofen-2-carboxamida
	ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico	N,N-dimetil-4-bromotiofen-2-carboxamida
	ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico	N,N-dimetil-5-bromotiofen-2-carboxamida
10	ácido 3-metilfuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-3-metilfuran-2-carboxamida
	ácido 4-metilfuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-4-metilfuran-2-carboxamida
15	ácido 5-metilfuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-5-metilfuran-2-carboxamida
	ácido 3-clorofuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-3-clorofuran-2-carboxamida
	ácido 4-clorofuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-4-clorofuran-2-carboxamida
20	ácido 5-clorofuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-5-clorofuran-2-carboxamida
	ácido 4-bromofuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-4-bromofuran-2-carboxamida
25	ácido 5-bromofuran-2-carboxílico	N,N-dimetil-5-bromofuran-2-carboxamida
	ácido tiofen-3-carboxílico	N,N-dimetiltiofen-3-carboxamida
	ácido furan-3-carboxílico	N,N-dimetilfuran-3-carboxamida

30

EJEMPLO I

1

Un matraz de 250 ml., de fondo redondo de tres bocas, conteniendo una barra magnética y adaptado con un tubo secador lleno de cloruro de calcio, se conecta directamente (vía una de las bocas externas) por medio de un adaptador receptor y un refrigerante corto (3") (7,62 cm.) al aparato de pirólisis acetalica. Este último aparato consiste de un matraz de 100 ml., de fondo redondo [cargado previamente con 15,6 g. de ácido oxálico dihidratado y 11,82 g. de dietilacetal de bromoacetaldehído, preparado a partir de acetato de vinilo, según se describe por P.Z. Bedoukian, J. Am. Chem. Soc. 66. 551 (1944)], rematado por una columna de Vigreux de 6" (15,24 cm.) que lleva un termómetro, conectado al refrigerante antes mencionado.

5

10

15

20

25

30

El matraz de tres bocas se carga con 3,36 g. de etanolamina enfriada en un baño de hielo a 0^o-10^oC y se trata gota a gota, con agitación, con 8,7 g. de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo. El 3-carbometoximetil-3(2'-hidroxietil)amino acrilato de metilo (III) se forma inmediatamente. Cuando la adición se completa, se quita el baño de hielo y se agregan 100 ml. de acetonitrilo seco. La parte de pirólisis del aparato se coloca en un baño de aceite y la temperatura del mismo se eleva a 150-160^oC. La solución de bromoacetaldehído que se forma se destila directamente (p.e. 80-83^oC a 580 mm) en la solución agitada magnéticamente de la vinilamina (III). Cuando la temperatura de destilación desciende abajo de 80^o C, el aparato de pirólisis se desconecta y reemplaza por un

1 refrigerante de reflujo adaptado con un tubo secador
conteniendo cloruro de calcio. La solución se ca-
lienta a temperatura de reflujo por 1 hora, el sol-
vente se elimina bajo presión reducida y después se
5 agregan al residuo 200 ml. de metanol y 20 g. de gel
de sílice. Esta mezcla se evapora hasta la sequedad
al vacío y coloca en la parte superior de una colum-
na de 200 g. de gel de sílice empacada en hexano.
La columna se eluye entonces con hexano: acetato de
10 etilo (80:20; 500 ml), y hexano:acetato de etilo
(1:1; 9 x 500 ml.). Las fracciones 2 y 3 contienen
impurezas menos polares y 1,3-acetondicarboxilato
de dimetilo; las fracciones 4 a 8 producen 4,1 g.
de N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxipirrol-2-acetato
de metilo (IV, R=H), que por recristalización de
15 éter-hexano tiene un punto de fusión de 52-54°C.

EJEMPLO 2.

A una solución agitada de 4,1 g. de N-(2-
hidroxietyl)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo
20 en 35 ml. de diclorometano seco, enfriado a -10°C,
se le agregan 2,65 ml. de trietilamina y después de
esto, gota a gota, 1,46 ml. de cloruro de metansul-
fonilo, manteniendo la temperatura de la mezcla reac-
cionante de -10°C a -5°C. El curso de la reacción
25 se sigue por análisis t.l.c. usando cloroformo; ace-
tona (90:10). Cuando parece que la reacción es com-
pleta (aproximadamente 30 minutos después de la adi-
ción de cloruro de metansulfonilo) se agregan lenta-
mente 10 ml. de agua. La fase orgánica se separa,
30 lava con agua (3 x 30 ml.), seca sobre sulfato de

1 sodio y evapora a presión reducida. La cristaliza-
ción del residuo de diclorometano-hexano produce
4,75 g. (77,7%) del N-(2-mesiloxietil)-3-carbometo-
xipirrol-2-acetato de metilo (V. R = H), p.f.99-101°C.

5 EJEMPLO 3.

Una solución de 785 mg. del N-(2-mesiloxi-
etil)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo y
1,83 g. de yoduro de sodio en 10 ml. de acetonitrilo
se refluja por 1 hora. La mezcla reaccionante en-
10 friada se evapora a sequedad bajo presión reducida y
el residuo se tritura con agua. El material insoluble
se separa por filtración y seca al aire, obte-
niéndose así 840 mg. (97%) del N-(2-yodoetil)-3-car-
bometoxipirrol-2-acetato de metilo (VI, R = H), p.f.
15 137-138°C.

EJEMPLO 4.

Una solución de 1 g. del N-(2-yodoetil)-3-
carbometoxipirrol-2-acetato de metilo en 5 ml. de
dimetilformamida seca, se agita bajo una atmósfera
de argón con 137 mg. de hidruro de sodio al 50% en
20 aceite mineral. La mezcla reaccionante se mantiene
por 30 minutos a temperatura ambiente y después se
interrumpe con 100 ml. de agua. El producto se ex-
trae con acetato de etilo (3 x 50 ml.), los extrac-
25 tos combinados se lavan con agua, secan sobre sul-
fato de magnesio y evaporan a sequedad. La cromatografía
del residuo sobre gel de sílice (20 g.)
usando como eluyente hexano:acetato de etilo (4:1)
produce 500 mg. (80%) del 1,2-dihidro-3H-pirrolo
30 [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo (VII,

1 R = H), p.f. 70-71°C.

Una solución de 1,80 g. del 1,2-dihidro-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxilato de dime-
tilo en 20 ml. de metanol se trata con una solución
5 de 4,48 g. de hidróxido de potasio en 20 ml. de agua
y la mezcla reaccionante se refluja por 6 horas. La
solución enfriada se evapora a sequedad y el residuo
se trata con 50 ml. de solución saturada de cloruro
de sodio. La solución resultante se acidifica con
10 ácido clorhídrico 6N y extrae con acetato de etilo
(3 x 50 ml.). Los extractos combinados se secan se-
bre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad bajo
presión reducida para dar 1,51 g. (95%) del ácido
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxí-
lico (VIII, R = H), p.f. 220°C con descomposición.

15 EJEMPLO 5.

Una solución de 1,34 g. del ácido 1,2-di-
hidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxílico en
50 ml. de isopropanol, enfriada en un baño de hielo,
20 se satura con ácido clorhídrico gaseoso, manteniendo
la temperatura de la mezcla reaccionante abajo de
50°C. El baño de hielo se quita y la mezcla reac-
cionante se agita durante hora y media a temperatura
ambiente y evapora a sequedad bajo presión reducida;
25 al residuo se le agregan 10 ml. de benceno y la so-
lución se evapora una vez más al vacío, repitiendo
este proceso un total de tres veces para eliminar com-
pletamente el exceso de ácido clorhídrico, obteniendo
así 1,58 g (96%) del ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo
30 [1,2-a] pirrol-1-isopropoxicarbonil-7-carboxílico

1 (IX), R = H, R² = iC₃H₇, que por cristalización de metanol-acetato de etilo tiene un punto de fusión de 144-145°C.

5 En forma similar pero sustituyendo el isopropanol por metanol, etanol, propanol y n-butanol en el procedimiento anterior, se obtienen respectivamente:

ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-metoxicarbonil-7-carboxílico,

10 ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-etoxicarbonil-7-carboxílico,

ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-propoxicarbonil-7-carboxílico y

15 ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-butoxicarbonil-7-carboxílico.

EJEMPLO 6.

Se calientan a 240-250°C, 1,054 g. del ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-isopropoxicarbonil-7-carboxílico en un matraz de fondo redondo de 10 ml., seco, destilando directamente el producto reaccionante del recipiente de reacción. En esta forma se obtienen 745 mg. (87%) de 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo (X, R = H, R² = iC₃H₇), un aceite amarillo pálido que tiene las constantes físicas siguientes:

25 U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 215 nm (ϵ 6020); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1725 cm⁻¹;
R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,22 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,40-2,90 (m, 2H), 3,60-4,20 (m, 2H), 4,65-5,2 (m, 1H), 5,73-5,92 (m, 1H), 6,10 (t, J = 3 Hz, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H).

30 EJEMPLO 7.

1 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de
100 ml., equipado con un refrigerante, tubo de entra-
da de nitrógeno y un borboteador de gas, se carga con
5,0 g. del ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-
5 1-isopropoxycarbonil-7-carboxílico. El aparato se
purga completamente con nitrógeno y después se sus-
pende el flujo de nitrógeno. El aparato se sumerge en
un baño de aceite calentado a 270°C y la reacción se
sigue por la velocidad de la evolución de dióxido de
10 carbono (borboteador de gas) y por t.l.c. sobre gel
de sílice, usando benceno:dioxano:ácido acético (90:
10:1) como el solvente de desarrollo. Después de 45
minutos la reacción es casi completa. Después de 1
hora, el recipiente se saca del baño de aceite y el
15 contenido del matraz de reacción se transfiere a un
matraz de fondo redondo con 500 ml. de acetona. El
solvente se elimina bajo presión reducida y el re-
siduo se purifica por cromatografía en columna sobre
100 g. de gel de sílice. Las fracciones eluidas con
20 hexano:benceno (70:30) y hexano:benceno (50:50) dan
2,77 g. (68%) del 1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo (X, R = H, R² = iC₃H₇),
un aceite, cuyas constantes físicas son idénticas
a aquellas obtenidas en el Ejemplo 6.

25

EJEMPLO 8.

30

Setecientos diez miligramos de una suspen-
sión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral
se lavan con hexano anhidro bajo una atmósfera de ni-
trógeno y después se suspenden en 50 ml. de dimetil-
formamida. La suspensión se enfría a -5°C y se agre

1 gan 4,5 g. del N-(2-mesiloximetil)-3-carbometoxipirrol
-2-acetato de metilo, agitando la mezcla reaccionante
de -59 a 0°C por una hora. Después se vierte en una
5 solución helada de cloruro de sodio y se extrae varias
veces con benceno. Los extractos combinados se lavan
con agua, secan y evaporan a sequedad bajo presión
reducida. El residuo sólido se cristaliza de éter
obteniendo así el 1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pi-
rrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo (VII, R = H), idén-
10 tico al producto obtenido en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 9.

Una solución de 232,5 mg. de la N,N-dimetil-
tiofen-2-carboxamida y 0,15 ml. de oxiclóruo de fós-
foro en 2 ml. de 1,2-dicloroetano se refluja por 30
15 minutos. A esta solución se le agrega una solución
de 181 mg. del 1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo en 2 ml. de 1,2-diclo-
roetano. La mezcla reaccionante se refluja bajo una
atmósfera de argón por 8 horas, trata con 450 mg. de
20 acetato de sodio y refluja por 5 horas más. La mez-
cla resultante se evapora entonces a sequedad y el
residuo se cromatografía sobre 12 g. de gel de sí-
lice, eluyendo con hexano: acetato de etilo (3:1),
obteniendo así el 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
25 rrol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo
(XI, R y R¹ = H, R² = iC₃H₇, X = S).

EJEMPLO 10A.

Una solución de 300 mg. del 5-(2-tenoil)-
1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
30 isopropilo en 30 ml. de metanol acuoso al 50% conte-

1 niendo 1% de hidróxido de potasio se refluja bajo una
atmósfera de nitrógeno por dos horas. El metanol se
elimina entonces bajo presión reducida y la solución
básica restante se diluye con agua y extrae con clo-
5 roformo para eliminar cualquier producto no saponifi-
cable. La fase alcalina acuosa se acidifica con áci-
do clorhídrico al 20% y extrae 3 veces con acetato
de etilo. Los extractos combinados se secan sobre
sulfato de sodio y evaporan a sequedad bajo presión
10 reducida, obteniendo así 250 mg. del ácido 5-(2-teno-
noil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxí-
lico crudo [(A), R y R¹ = H, X = S] que tiene un pun-
to de fusión de 145-148°C, el cual por recrystaliza-
ción de acetato de etilo funde a 152-153°C con des-
composición.

15

EJEMPLO 10 B-1

Se disuelven 410 mg. del ácido 5-(2-teno-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y
212,3 mg. de anfetamina (d) en 15 ml. de metanol abso-
luto y se calienta a reflujo por 15 minutos seguido
20 de eliminación del metanol al vacío. La mezcla de la
sal diastereoisomérica de anfetamina (d) resultante
(612,3 mg.) se disuelve en un volumen mínimo de ace-
tona caliente (55°C), enfría a temperatura ambiente,
25 filtra y lava con 2 ml. de acetona fría (-10°C). Es-
te procedimiento de recrystalización se repitió 3 ve-
ces más para dar 247 mg. de la sal de (d) anfetamina
del ácido (1)-5-(2-teno-
[1,2-a] pirrol-1-carboxílico que tiene una $[\alpha]_D^{25} \text{CHCl}_3$
30 -181,3° y un p. de fusión de 168°-170°C.

1 La mezcla de la sal de (d) anfetamina del
isómero ácido (1) obtenida inmediatamente antes, se
agrega a 30 ml. de cloruro de metileno y agita 3 ve-
ces con 10 ml. de ácido clorhídrico acuoso 0.1N. La
5 solución de cloruro de metileno se lava 3 veces con
15 ml. de solución acuosa saturada de cloruro de so-
dio (2:1/V:V) y seca sobre sulfato de sodio anhidro.
La filtración y eliminación del solvente orgánico al
vacío produce 90 mg. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-
10 dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico que tie-
ne una $[\alpha]_D^{CHCl_3} -1772$ y un punto de fusión de 134-
135,5°C.

15 Las aguas madres de acetona resultantes de
la resolución (es decir, de las cristalizaciones múl-
tiples) de la mezcla diastereoisomérica de la sal de
(d) anfetamina descrita anteriormente, se combinan y
convierten, usando el procedimiento de hidrólisis de
ácido clorhídrico según se describió con anterioridad,
produciendo 245 mg. de una mezcla enriquecida en el
20 ácido (d)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico y conteniendo el ácido (1)-5-
(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pi-
roxílico. Esta mezcla se racemiza (recicliza) nueva-
mente a una mezcla 1:1 de los isómeros (d) y (1) del
25 ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pi-
roxílico como sigue: los 245 mg. de la mez-
cla enriquecida en el isómero (d) y conteniendo el
isómero (1), descritos anteriormente, se disuelve
en 15 ml. de metanol, se le agregan 1,5 ml. de meta-
30 nol y 350 mg. de hidróxido de sodio y la solución se

1 calienta a reflujo, bajo nitrógeno, por una hora. El
metanol se elimina al vacío, se agregan 2,5 ml. de
agua y la solución se acidifica a pH 2 con ácido
5 clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla se extrae con
3 porciones de 10 ml. de cloruro de metileno y los
extractos de este solvente se combinan y vuelven a
lavar a neutralidad (pH 7), secan sobre sulfato de
sodio anhidro y concentran al vacío para dar 230 mg.
de un producto cristalino crudo, que por recristali-
10 zación de acetato de etilo-hexano, se obtienen 130 mg.
del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico, que tiene una $[\alpha]_D^{MeOH}$ 0,02
y un punto de fusión de 152-154°C.

15 En forma semejante se puede sustituir la
(d) anfetamina por otras bases (d) ópticamente acti-
vas en el proceso anterior. Particularmente adecua-
das son:

- (d) p-bromo- α -fenetilamina
- (d) α -fenetilamina
- 20 (d) α -1-naftetilamina y
- (d) α -2-naftetilamina

prefiriéndose la (d)-p-bromo- α -fenetilamina, después
de la (d) anfetamina.

25 Similarmente, los isómeros ácidos (d), v.g.,
ácido (d)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico, se obtienen por sustitución de
las bases (d) ópticamente activas por las bases (l)
ópticamente activas, v.g., la sustitución de la (d)
anfetamina por la (l) anfetamina.

30

EJEMPLO 10 B-2

1 A una solución de 118 mg. del ácido 5-(2-
tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxi-
fílico en 8 ml. de benceno seco se le agregan 0,234 g.
de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agita a
5 temperatura ambiente por 10 minutos y la solución re-
sultante se enfría a 0-5°C y se agregan 0,55 g. de
trietilamina seca, seguida inmediatamente de la adi-
ción de 0,2 g. del alcohol (1)- α -fenil etílico. La
solución reaccionante así obtenida se agita a tempe-
10 ratura ambiente por 15 minutos y se vierte en 20 ml.
de agua conteniendo un mililitro de trietilamina, se-
guido de extracción con acetato de etilo. El extrac-
to de acetato de etilo se seca sobre sulfato de so-
dio, seguido de eliminación del solvente y del exce-
15 so del alcohol (1)- α -feniletílico, al vacío, para dar
0,166 g. de una mezcla del éster (1)- α -fenetílico del
ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico y el éster (1)-
fenetílico del
ácido (d)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico que se separa por cromatografía
20 líquida de alta presión (usando 4% de acetato de eti-
lo en hexano en una columna Lichrosorb SI-60 de 11 mm
x 50 cm., 10 μ m) para dar 68 mg. de un éster más po-
lar ($[\alpha]_D^{MeOH}$ -149,12) y 73 mg. de un éster menos
25 polar ($[\alpha]_D^{MeOH}$ + 105,22).

Se disuelven 62,1 mg. del éster más polar
en 3 ml. de benceno seco. La solución se enfría a
15-20°C y se agregan 2,5 ml. de ácido trifluoroacé-
tico y la solución se agita a temperatura ambiente
30 por 1 hora y 40 minutos. La solución reaccionante

1 se vierte en 60 ml. de benceno seco y los solventes
se eliminan al vacío y a temperatura ambiente. La
purificación se efectúa por cromatografía en líquidos
5 de alta presión (usando una columna como la des-
crita anteriormente, excepto que se sustituye el sol-
vente usado, 4% de acetato de etilo en hexano por 55%
de acetato de etilo en hexano con 1/2% de ácido acé-
tico) para dar 41 mg. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico que
10 tiene una $[\alpha]_D^{MeOH} = 144\alpha$, y un punto de fusión de
130-132°C.

Similarmente, la hidrólisis del éster me-
nos polar, de acuerdo con el método descrito anterior-
mente para la hidrólisis del éster más polar, da el
15 ácido (d)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico que tiene una $[\alpha]_D^{MeOH} + 142,4\alpha$
y un punto de fusión de 127-129°C. El isómero ácido
(d) así obtenido, si se desea, puede racemizarse (y
reciclizarse), de acuerdo con los métodos conocidos
20 en la materia.

Similarmente, otros compuestos (dl) pueden
convertirse en sus respectivos isómeros (l) y (d).

EJEMPLO 11

Una solución de 336 mg. del 5-(2-tenoil)-
25 1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
isopropilo en 10 ml. de metanol se trata con una so-
lución de 690 mg. de carbonato de potasio en 5 ml.
de agua. La mezcla reaccionante se refluja bajo atmós-
fera de nitrógeno por 2 horas, enfría y evapora a se-
30 quedad. El residuo se coloca en 10 ml. de ácido

1 clorhídrico acuoso al 10% y 50 ml. de agua y la mezcla
resultante se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml.).
Los extractos combinados se secan sobre sulfato de
5 magnesio y evaporan a sequedad bajo presión reducida.
La cristalización del residuo de acetato de etilo
produce el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico, idéntico al producto obte-
nido en el Ejemplo 10 A.

EJEMPLO 12.

10 Siguiendo los métodos de los Ejemplos 6, 6', 7,
los compuestos restantes obtenidos en el Ejemplo 5 se
convierten respectivamente en:

1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de metilo,

15 1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de etilo,

1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de propilo y

20 1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de butilo.

Por condensación de estos compuestos con
N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida, de acuerdo con el
método del Ejemplo 9 se obtienen respectivamente:

25 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de metilo,

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de etilo, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 265, 328 nm (ϵ , 7580,
17780),

30 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de propilo y

1 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de butilo.

EJEMPLO 13.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9,
usando 1,1 a 2 equivalentes molares de:

N,N-dimetilfuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-3-metiltiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-metiltiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-5-metiltiofen-2-carboxamida,
10 N,N-dimetil-4-clorotiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-5-clorotiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-3-bromotiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-bromotiofen-2-carboxamida,
N,N-dimetil-5-bromotiofen-2-carboxamida,
15 N,N-dimetil-3-metilfuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-metilfuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-5-metilfuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-3-clorofuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-clorofuran-2-carboxamida,
20 N,N-dimetil-5-clorofuran-2-carboxamida,
N,N-dimetil-4-bromofuran-2-carboxamida y
N,N-dimetil-5-bromofuran-2-carboxamida,

25 en lugar de N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida y con-
trolando el curso de la reacción por t.l.c., se
obtienen respectivamente:

5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo, un aceite, que tiene las
siguientes constantes físicas:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 275, 332,5 nm (ϵ 8900, 17800);

30 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1685, 1605 cm^{-1} ;

- 1 R.M.N. $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 1,23 [d, 6H, J = 6 Hz; $(CH_3)_2CH$],
2,60-3,00 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H, $J_{AX} = 6$ Hz;
5 $J_{BX} = 7$ Hz; H-1), 4,10-4,67 (m, 2H), 4,95
[sept., 1H, J = 6 Hz; $(CH_3)_2CH$], 6,00 (d,
1H, J = 4 Hz; H-7), 6,40 (m, 1H), 7,10 (m,
1H), 7,23 (d, 1H, J = 4 Hz; H-6), 7,43 ppm
(m, 1H);
M.S. m/e 287 (M^+),
10 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(5-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo, que tiene
15 un punto de fusión de 82-82,5°C,
5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
20 5-(3-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(4-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
25 5-(5-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(4-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
30 5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

1 [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(4-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

5 [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(5-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(4-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
10 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

Por hidrólisis del grupo isopropiléster de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 10 A ú 11, se obtienen los correspondientes ácidos libres, a saber:

15 ácido 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico que tiene un punto de fusión de 184-184,5°C.

20 ácido 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

25 ácido 5-(5-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, que tiene un punto de fusión de 169-170°C,

ácido 5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

30 ácido 5-(3-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pi-

- 1 rrolo 1,2-a pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
5 rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
10 ácido 5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
15 rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y
20 ácido 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 14 A

25 Un matraz de 250 ml. de fondo redondo, de
tres bocas conteniendo una barra de agitación magné-
tica y adaptado con un tubo secador lleno de cloruro
de calcio, se carga con 3,36 g. de etanolamina, en-
fría en un baño de hielo a 0-10°C, trata gota a gota
y agitando, con 8,7 g. de 1,3-acetondicarboxilato
de dimetilo. El 3-carbometoximetil-3-(2'-hidroxi-
30 etil)amino acrilato de metilo (III) se forma inme-

1 diatamente. Cuando la adición es completa, se reti-
ra el baño de hielo y se agregan 80 ml. de acetoni-
trilo seco. La mezcla reaccionante se trata enton-
ces, gota a gota, con 6,75 g. de bromoacetaldehido.
5 en 20 ml. de acetonitrilo y después de esto se ca-
lienta a temperatura de reflujo por dos horas. El
solvente se elimina entonces bajo presión reducida
y se agregan 200 ml. de metanol y 20 g. de gel de
sílice, al residuo. Esta mezcla se evapora a segu-
10 dad al vacío y coloca en una columna de 200 g. de
gel de sílice empacada en hexano, eluyendo la co-
lumna con mezclas de hexano:acetato de etilo. Las
fracciones eluidas con hexano:acetato de etilo (3:1)
producen el N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxipirrol-2-
15 acetato de metilo (IV, R = H), idéntico al producto
obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 14 B.

A una solución de 6 ml. de etanolamina en
5 ml. de agua se le agregan 1,74 g. de 1,3-acetondi-
20 carboxilato de dimetilo. La mezcla resultante se
enfria rápidamente a -10°C y trata gota a gota, y
agitando en un período de 15 minutos, con 1,67 ml.
de 1-bromoacetona, manteniendo mientras tanto la
mezcla reaccionante a una temperatura no mayor de
25 40°C. Cuando la adición es completa la mezcla reac-
cionante oscura se agita por 1 hora más a temperatura
ambiente y después se vierte en una mezcla de ácido
clorhídrico-hielo, se satura con cloruro de sodio sólido
y extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml.). El
30 extracto orgánico combinado se lava con agua fría

1 a neutralidad, seca con sulfato de sodio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. La cromatografía del residuo en 30 g. de gel de sílice, usando como eluyente hexano:acetato de etilo (70:30) produce 890 mg.
5 del N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo cristalino, que por recristalización de cloruro de metileno-hexano funde a 78°C y tiene el análisis siguiente:

Calculado para $C_{12}H_{17}NO_5$: C, 56,45; H, 6,71

10 Encontrado: C, 56,41; H, 6,73

En forma similar pero usando un equivalente estequiométrico de 1-bromo-2-butanona, 1-bromo-2-pentanona, y 1-bromo-2-hexanona en lugar de 1-bromoacetona se obtienen respectivamente:

15 N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxi-4-etilpirrol-2-acetato de metilo,

N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxi-4-propilpirrol-2-acetato de metilo y

20 N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxi-4-butilpirrol-2-acetato de metilo.

EJEMPLO 15

25 Siguiendo el método del Ejemplo 2, el N-(2-hidroxietyl)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo (IV, R = CH_3) se convierte en el N-(2-mesiloxietyl)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo y después se cicliza con hidruro de sodio en dimetilformamida, de acuerdo con el método del Ejemplo 8, para dar el 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetiló.

30 Por hidrólisis del último compuesto con

1 hidróxido de potasio de acuerdo con el método del
Ejemplo 4, seguido de esterificación selectiva en C-1
y decarboxilación en C-7 de acuerdo con los métodos
de los Ejemplos 5 y 7, respectivamente, se obtienen
5 sucesivamente el ácido 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxílico, ácido 1,2-dihidro-
6-metil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
7-carboxílico y 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo ($X, R = CH_3, R^2 =$
10 iC_3H_7).

En forma similar, sustituyendo el N-(2-hi-
droxi-etil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de
metilo por N-(2-hidroxi-etil)-3-carbometoxi-4-etilpi-
rrrol-2-acetato de metilo, N-(2-hidroxi-etil)-3-carbo-
15 metoxi-4-propilpirrol-2-acetato de metilo y N-(2-hi-
droxi-etil)-3-carbometoxi-4-butilpirrol-2-acetato de
metilo se obtienen respectivamente como productos fi-
nales:

1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

25 EJEMPLO 16.

De acuerdo con el método del Ejemplo 9, el
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo se condensa con N,N-dimetiltio-
fen-2-carboxamida para producir el 5-(2-tenoil)-1,2-
30 dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-isopropoxycarbonil-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato

1

de isopropilo (XI, R = CH₃, R¹ = H, R² = iC₃H₇, X = S), que tiene un punto de fusión de 102,5°C.

5

En forma similar pero usando las N,N-dimetiltiofen- o furan-2-carboxamidas enumeradas en el Ejemplo 13 en lugar de la N,N-dimetiltiofen-2-carboxamida, se obtienen respectivamente:

10

5-(2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(5-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

15

5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

20

5-(3-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(4-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(5-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

25

5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(4-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

30

5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

1 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(4-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5 5-(5-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(4-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

10 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

Asimismo, los compuestos finales restantes obtenidos en el Ejemplo 15, se convierten en los correspondientes derivados 5-furoil o tenoil sustituidos. Compuestos representativos así obtenidos son.

15 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(2-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

20 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

25 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

EJEMPLO 17.

30 Una solución de 500 mg. del 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilo en 15 ml. de metanol, se trata

1

5

10

15

20

25

30

con una solución de 1,05 g. de carbonato de potasio en 8 ml. de agua. La mezcla reaccionante se refluja bajo atmósfera de nitrógeno por 3 horas, enfría y evapora a sequedad. El residuo se coloca en 10 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 10% y 50 ml. de agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml.). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad bajo presión reducida, para dar el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico [(A), R = CH₃, R¹ = H, X = S], que tiene un punto de fusión de 166°C.

En forma similar, o alternativamente por el método de hidrólisis del Ejemplo 10 A, los ésteres isopropílicos restantes obtenidos en el Ejemplo 16 se convierten en los correspondientes ácidos libres, a saber:

ácido 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(5-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(3-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-

- 1 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 5 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 10 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 15 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 20 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirro-
- lo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pi-
- 25 rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-butil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-
- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(5-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-
- 30

1

3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y
ácido 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-butil-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 18

5

Una solución de 232,5 mg. de N,N-dimetil-
tiofen-3-carboxamida y 0,15 ml. de oxícloruro de
fósforo en 2 ml. de 1,2-diclorooctano se refluja por
30 minutos. A esta solución se le agrega una solu-
ción de 181 mg. de 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrrol-1-carboxilato de isopropilo en 2 ml. de 1,2-di-
clorooctano. La mezcla reaccionante se refluja bajo
atmósfera de argón por 8 horas, se trata con 450 mg.
de acetato de sodio y se refluja por 5 horas más.

10

15

La mezcla resultante se evapora entonces a sequedad
y el residuo se cromatografía sobre 12 g. de gel de
sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (3:1),
para obtener el 5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo (XII, R =
H, R² = iC₃H₇, X = S).

20

En forma similar 1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
el 1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-
carboxilato de isopropilo se convierten respectiva-
mente en 5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirro-
lo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y 5-(3-
tenoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropil.

25

30

Por el mismo método, sustituyendo la N,N-
dimetiltiofen-3-carboxamida por la N,N-dimetilfu-
ran-3-carboxamida se obtienen los correspondientes

1 5-(3-furoil) derivados, a saber:

5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo, un aceite que tiene las constantes físicas siguientes:

5 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 244-277 (hombro), 314 nm (ϵ 6750, 4250, 14800);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1730, 1610, 1560 cm^{-1}

10 R.M.N. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,23 [d, 6H, J = 6 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2,50-3,00 (m, 2H), 3,92 (dd, 2H, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 7$ Hz; H-1), 4,10-4,60 (m, 2H), 4,95 [sept., 1H, J = 6 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 5,95 (d, 1H, J = 4 Hz; H-7), 6,78 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 4 Hz; H-6), 7,30 (m, 1H), 7,83 ppm (m, 1H);

15 M.S. m/e 270 (M^+),

5-(3-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

5-(3-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

20 EJEMPLO 19.

Una solución de 300 mg. de 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo en 30 ml. de metanol acuoso al 50% conteniendo 1% de hidróxido de potasio, se refluja bajo atmósfera de nitrógeno por 2 horas. El metanol se elimina entonces a presión reducida y la solución básica restante se diluye con agua y extrae con cloroformo para eliminar cualquier producto insaponificable. La fase acuosa alcalina se acidifica con ácido clorhídrico al 20% y extrae tres veces con

25

30

1 acetato de etilo. Los extractos combinados se se-
can sobre sulfato de sodio y evaporan a sequedad bajo
presión reducida, obteniendo así 250 mg. del ácido
5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-
5 carboxílico crudo, [(B), R = H, X = S].

Por el mismo método, los compuestos res-
tantes obtenidos en el Ejemplo 18 se convierten en
los ácidos libres a saber:

10 ácido 5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pi-
rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

15 ácido 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico, que tiene un punto de fusión
de 156°C,

ácido 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pi-
rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y

ácido 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pi-
rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

20 EJEMPLO 20

Una solución de 200 mg. del ácido 5-(2-
furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xílico en 5 ml. de diclorometano se trata con un
exceso de diazometano etéreo y la mezcla reaccionan-
25 te se deja a temperatura ambiente por 30 minutos.
Los solventes y el exceso del reactivo se eliminan
bajo presión reducida y el residuo se cristaliza de
acetato de etilo-metanol, para dar el 5-(2-furoil)-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato
30 de metilo.

1

Asimismo pero usando diazoetano y diazopropano en lugar de diazometano se obtienen respectivamente 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de etilo y 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de propilo.

5

En forma similar, los ácidos libres restantes obtenidos en los Ejemplos 10 A, 10 B-1 (y 10 B-2), 13 y los ácidos de los Ejemplos 17 y 19 se convierten en los correspondientes metil, etil y propil ésteres.

10

Compuestos representativos así obtenidos son:

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de metilo,

15

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de etilo,

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de propilo y los

ésteres de metilo, etilo y propilo del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

20

EJEMPLO 21

25

Una solución de 300 mg. del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-carboxílico en 5 ml. de alcohol isoamílico se satura con ácido clorhídrico. Después de 24 horas el exceso de alcohol se destila al vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre alúmina para dar el 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo.

30

Asimismo, se obtienen otros ésteres, v.g.

1 ésteres de pentilo, hexilo, octilo, nonilo, dodecilo
y los semejantes, del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-
3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico empleando
5 otros alcoholes v.g., alcoholes pentílico, hexílico,
octílico, nonílico, dodecílico y los semejantes, en
lugar del alcohol isoamílico.

Por el mismo método los ácidos libres obtenidos en los Ejemplos 10 B-1, 13, 17 y 19 se esterifican con el alcohol apropiado para producir los ésteres correspondientes, v.g.

10 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo,

5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de pentilo,

15 5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de hexilo,

5-(4-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo,

20 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de octilo,

5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de nonilo,

5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de dodecilo,

25 5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de hexilo,

5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo y

30 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de octilo.

1

EJEMPLO 22

5

10

A una solución de 300 mg. del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en 5 ml. de metanol se le agrega un equivalente molar de hidróxido de sodio en forma de una solución 0,1N. El solvente se evapora entonces bajo presión reducida y el residuo se coloca en 2 ml. de metanol, seguido de precipitación con éter, para dar el 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio crudo que puede cristalizarse de isopropanol.

15

Asimismo se preparan otras sales, v.g., sales de amonio y potasio del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico empleando hidróxido de amonio e hidróxido de potasio en lugar de hidróxido de sodio.

20

En forma similar, los ácidos 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílicos 5 sustituidos obtenidos en los Ejemplos 10 B-1 (y 10 B-2), 13, 17 y 19 pueden convertirse en las sales correspondientes de sodio, potasio y amonio.

25

Compuestos representativos así obtenidos son:

(1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] - pirrol-1-carboxilato de sodio,

5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio,

5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio,

30

5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-

- 1 [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-(5-bromo-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-(3-metil-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
- 5 [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio,
5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrrol-1-carboxilato de amonio,
5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de amonio,
- 10 5-(4-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pi-
rrrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio,
5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrrol-1-carboxilato de amonio y
- 15 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrrol-1-carboxilato de sodio.

EJEMPLO 23.

20 A una solución de 237 mg. del ácido 5-(2-
tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico en 8 ml. de metanol se le agrega un equiva-
lente molar de hidróxido de potasio, en forma de una
solución 0,1N para dar una solución conteniendo 5-
25 (2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-
carboxilato de potasio. Una solución de 50 mg. de
carbonato de calcio disueltos en una cantidad míni-
ma de ácido clorhídrico 1N necesario para efectuar
la disolución del carbonato de calcio, se regula
con 100 mg. de cloruro de amonio sólido, seguido de
30 una adición más de 5 ml. de agua. La solución de

1 calcio regulada, así obtenida, se agrega entonces a
la solución del 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio y el precipi-
tado que se forma se colecta por filtración, lava
5 con agua y seca al aire para dar el 5-(2-tenoil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
calcio.

Asimismo se prepara el 5-(2-tenoil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
10 magnesio empleando carbonato de magnesio en lugar
de carbonato de calcio.

Similarmente, sustituyendo el ácido 5-(2-
tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico por los ácidos:

15 ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico,

20 ácido 5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(3-metil-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pi-
rrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(5-bromo-2-furoil)-1,2-dihidro-6-metil-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y

25 ácido 5-(3-cloro-2-furoil)-1,2-dihidro-6-etil-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

se obtienen las sales correspondientes de calcio y
magnesio.

EJEMPLO 24.

30 A una solución de 257 mg. del ácido 5-(2-

1 tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrólo [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xílico en 8 ml. de metanol se le agrega un equivalen-
te molar de hidróxido de potasio en forma de una so-
lución 0,1N. El solvente se elimina y el residuo se
5 disuelve en 5 ml. de agua. La solución acuosa así
obtenida del 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrólo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de potasio se agrega a una solu-
ción de 110 mg. de nitrato cúprico trihidratado en 5 ml.
de agua. El precipitado formado se colecta, lava con
10 agua y seca al aire, obteniendo así el 5-(2-tenoil)-
1,2-dihidro-3H-pirrólo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato
de cobre.

 En forma similar los ácidos libres obteni-
dos en los Ejemplos 10 B-1 (y 10 B-2), 13, 17 y 19
15 pueden convertirse en las sales correspondientes de
cobre.

EJEMPLO 25.

 Una solución de 237 mg. del ácido 5-(2-te-
noil)-1,2-dihidro-3H-pirrólo [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xílico en 15 ml. de benceno caliente se trata con
20 59 mg. de isopropilamina. La solución se deja en-
friar a temperatura ambiente y el producto se filtra,
lava con éter y seca para dar la sal de isopropil-
amina del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrólo-
25 [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

 Asimismo se preparan otras sales de aminas
v.g., sales de dietilamina, etanolamina, piperidina,
trometamina, colina y cafeína del ácido 5-(2-tenoil)-
1,2-dihidro-3H-pirrólo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico
30 sustituyendo la isopropilamina por cada una de las

1 aminas respectivas.

En forma similar los ácidos libres obtenidos en los Ejemplos 10-B-1 (o 10 B-2), 13, 17 y 19 pueden convertirse en las sales correspondientes de isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.

EJEMPLO 26.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs</u>
10	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	25
	almidón de maíz	20
	lactosa, secada por spray	153
	estearato de magnesio	2

15 Los ingredientes anteriores se mezclan completamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

EJEMPLO 27.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
20	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	200
	almidón de maíz	50
	lactosa	145
25	estearato de magnesio	5

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

30 Se emplean 100 mg. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxí-

1 lico en lugar de los 200 mg. del compuesto (dl) de la composición anterior.

EJEMPLO 28

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
5	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1- carboxilato de potasio	108
	lactosa	15
	almidón de maíz	25
10	estearato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 29.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
15	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirroló [1,2-a] pirrol- 1-carboxilato de calcio	115
	lactosa	93
	almidón de maíz	40
20	estearato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 30.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
25	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirroló [1,2-a] pirrol- 1-carboxilato de isopro- pílamonio	245
	almidón de maíz	75
30	lactosa	175

<u>1</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs</u>
	estearato de magnesio	5

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

5 EJEMPLO 31.

<u>5</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de metilo	25
<u>10</u>	lactosa	125

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura No. 1.

EJEMPLO 32.

<u>15</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxílico	300
	sucrosa	300

20 Los ingredientes anteriores se mezclan completamente y procesan en tabletas de una sola ranura, administrándose una tableta cada tres o cuatro horas.

EJEMPLO 33.

<u>25</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo	254
	almidón de maíz	50
	lactosa	190
<u>30</u>	estearato de magnesio	6

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

1 timamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

EJEMPLO 34.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
5	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico	100
	lactosa	148
	dextrosa	2

10 Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

Se emplean 50 mg. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en lugar de los 100 mg. del compuesto (dl) de la composición anterior.

15

EJEMPLO 35

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
20	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de metilo	158
	lactosa	92

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 36.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
25	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo.	127
	lactosa	91
30	almidón de maíz	25

1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	estearato de magnesio	2
	gelatina	5

5 Los ingredientes anteriores se mezclan y presionan en tabletas de una sola ranura.

EJEMPLO 37.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirrol [1,2-a] pirrol- 1-carboxilato de calcio	230
10	almidón de maíz (pasta)	40
	almidón de maíz	50
	estearato de magnesio	2
	lactosa	178

15 Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

EJEMPLO 38.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- -3H-pirrol [1,2-a] pirrol- 1-carboxilato de potasio	217
20	almidón de maíz	50
	estearato de magnesio	2
25	gelatina	226
	lactosa	5

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y presionan en tabletas de una sola ranura.

30 EJEMPLO 39.

1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1- carboxilato de isopropil-	
5	amonio	122
	almidón de maíz	50
	lactosa	98

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

10 EJEMPLO 40

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	5-(2-tenoil)-1,2-dihidro- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1- carboxilato de isoamilo	32
15	lactosa	101
	almidón de maíz	15
	estearato de magnesio	2

Los ingredientes anteriores se mezclan e introducen en cápsula de gelatina dura.

20 EJEMPLO 41

Se hace una preparación inyectable ajustada a un pH de 7 teniendo la composición siguiente:

25	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro 3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1- carboxílico	0,2 g.
	K_2HPO_4 regulador (solución 0,4M)	2 ml.
	KOH (1N)	q.s. para pH 7
	Agua (estéril destilada)	q.s. para 20 ml.

30 Se emplean 0,1 g. del ácido (1)-5-(2-te-

1 noil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxí-
lico en lugar de los 0,2 g. del compuesto (dl) de
la composición anterior.

EJEMPLO 42.

5 Se prepara un supositorio de 2,8 g. en to-
tal que tiene la composición siguiente:

10 ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico 25 mg.
Witepsol H-15 (triglicéridos de
ácidos grasos vegetales satura-
dos; un producto de Riches-Nel-
son, Inc., New York, N.Y.) balance

15 Se emplean 12,5 mg. del ácido (1)-5-(2-
tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico en lugar de los 25 mg. del compuesto (dl)
de la composición anterior.

EJEMPLO 43.

20 Se prepara una suspensión oral para uso
pediátrico que tiene la composición siguiente:

25 ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolo- [1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico 0,1 g.
ácido fumárico 0,5 g.
cloruro de sodio 2,0 g.
30 metilparabén 0,1 g.
azúcar granulada 25,5 g.
sorbitol (solución al 70%) 12,85 g.
Veegum K (Vanderbilt Co.) 1,0 g.
sabor 0,035 ml.
colorante 0,5 mg.

1 agua destilada q.s. para 100 ml.

5 Se emplean 0,05 g. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en lugar de los 0,1 g. del compuesto (dl) de la composición anterior.

EJEMPLOS 44-45

Se preparan aderezos en polvo para uso veterinario que tienen las composiciones siguientes:

	Ej. 44	Ej. 45
10	ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a] pirrol-1-carboxílico	0,1 g. 1,2 g.
	sucrosa	5,7 g. 3,7 g.
15	polivinilpirrolidona	0,3 g. 0,3 g.

Se emplean 0,05 g. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en lugar de los 0,1 g. del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 44.

20 Se emplean 0,6 g. del ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en lugar de los 1,2 g. del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 45.

EJEMPLO 46.

25 DATOS BIOLÓGICOS

A. Prueba analgésica en ratón (anti-contorsión).

30 Protocolo: se administra el material de prueba por vía oral forzada en un vehículo acuoso en el tiempo 0, a ratones macho Swiss-Webster de 18 a 20 g. Veinte minutos más tarde se les inyecta

1 intraperitonealmente 0,25 ml de una solución al 0,02%
de fenilquinona. Esta solución induce contorsión.
Los animales se observan entonces durante los pró-
5 ximos 10 minutos para ver si hay contorsión.

Final de la prueba: el número total de ra-
tones que tienen contorsiones y el número promedio
de contorsiones por ratón.

Usando el protocolo anterior, se determina
10 na que el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxílico tiene aproximadamente
350 veces la actividad analgésica de la aspirina: y
el

15 ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxílico es 670 veces más activo
analgésicamente que la aspirina.

B. Prueba para la actividad Anti-inflamatoria Uti-
lizando Inflamación en la pata de la Rata Indu-
cida por la Carragenina.

20 Protocolo: se emplean ratas hembra Simon-
son que pesan de 80 a 90 gramos. Los materiales de
prueba se administran por vía oral forzada a la ho-
ra 0, en 1 ml. de vehículo acuoso. A la hora 1 se
inyectan en la pata trasera derecha 0,05 ml. de una
solución de carragenina al 1% (en cloruro de sodio
25 al 0,9%). Esta inyección causa una inflamación de
la pata. Las ratas se sacrifican a la hora 4, a di-
cho tiempo se quitan ambas patas y pesan separada-
mente.

30 Final de la prueba: el % del incremento
en la medida de la pata se calcula como sigue:

1 $\frac{\text{Peso de Pata Derecha} - \text{Peso de Pata Izquierda}}{\text{Peso de Pata Izquierda}} \times 100$

5 Usando el protocolo anterior se determina que el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-
lo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico es 48 veces (95% límites de confianza:32-72) más la actividad anti-inflamatoria que la fenilbutazona.

C. Prueba para actividad antipirética.

10 Protocolo: Se emplean ratas hembra Simonsen que pesan de 90 a 100 g. La temperatura rectal "normal" de las ratas se registra a la hora 0, seguido de la inyección de 2 ml. de una suspensión de levadura, subcutáneamente (1 ml. dorsalmente, 1 ml. ventralmente). Los sitios de la inyección se masajean para extender la suspensión debajo de la piel. La inyección de levadura induce elevada temperatura del cuerpo (piresis). A la hora 15 los ratones se masajean nuevamente para estimular un incremento adicional en la temperatura del cuerpo. A la hora 20 se registra la segunda temperatura rectal, después de que el material de prueba se administra por vía oral forzada en 1 ml. de vehículo acuoso. La tercera temperatura rectal se obtiene dos horas después de la administración del material de prueba.

25 Final de la prueba: la reducción en la temperatura (2F) de las lecturas de temperatura, 2ª a 3ª.

30 Usando el protocolo anterior se determina que el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-

1 [1,2-a] pirrol-1-carboxílico tiene 17 veces la actividad antipirética de la aspirina.

D. Toxicidad aguda oral en ratón (LD_{50})

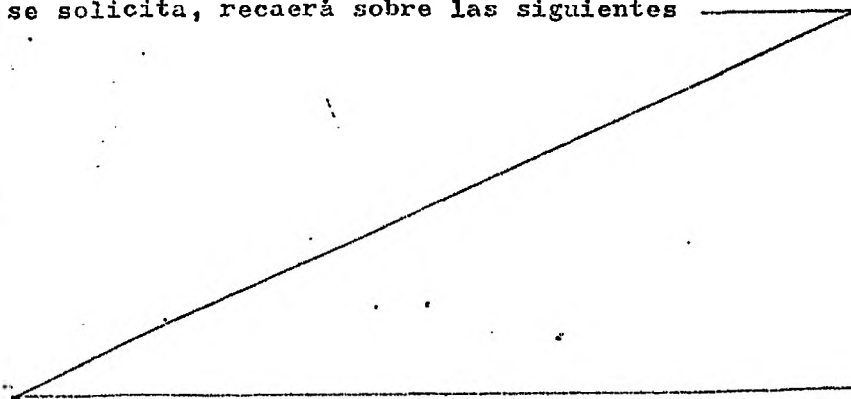
5 protocolo: el material de prueba se suspende en almidón acuoso al 2%. Las concentraciones se ajustan para que las dosis puedan administrarse en volúmenes en dosis de 0,1 ml/10 g. de peso corporal. Se usan grupos de 6 ratones (comprendiendo 6 ratones hembra Swiss-Websters en cada grupo). Se
10 les suministra a los ratones una sola dosis oral, por un tubo estomacal, por kilogramo de peso corporal, ya sea 50 mg., 100 mg., 200 mg., 400 mg., 800 mg., o 1600 mg. del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico. Después de la administración, los ratones se observan
15 por un período de 2 semanas.

Usando el protocolo anterior, la LD_{50} aguda oral del ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico, se estima que es
20 de 651 mg./kg. con un 95% de intervalo de confianza de 404 a 991 mg./kg.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

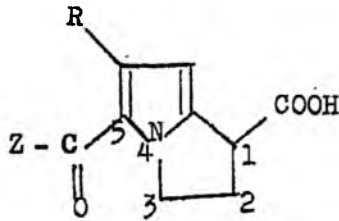
25

30

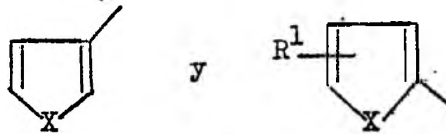


REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido pirrol-1-carboxílico, de fórmula:

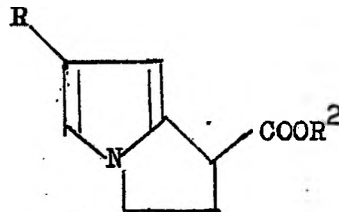


y sus ácidos isoméricos individuales (1) y (d) y los ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Z es un radical seleccionado del grupo de aquellos representados por las fórmulas:



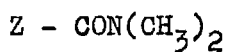
donde X es oxígeno o azufre y R¹ es hidrógeno, metilo, cloro o bromo, estando la sustitución R¹ en las posiciones 3, 4 o 5 del anillo de furano o tiofeno, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



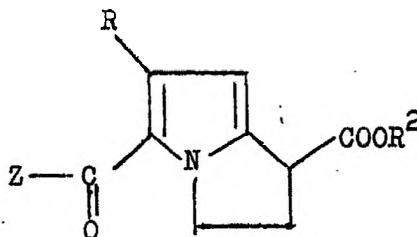
donde R es como se definió anteriormente y R² es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con una amida de fórmula:

1



donde Z es como se definió anteriormente, produciendo así un compuesto de fórmula:

5



10

y, si se desea,

b) hidrolizar el alquilester para dar la correspondiente sal o ácido libre.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es oxígeno.

15

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde X es azufre.

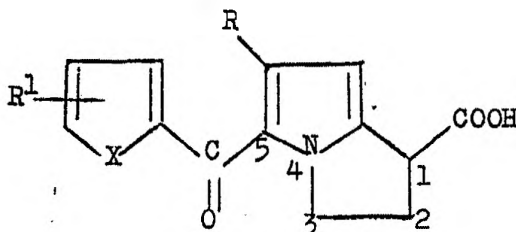
4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R es hidrógeno.

20

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R es metilo.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la fórmula del producto obtenido es:

25



30

7.- Un procedimiento según la reivindicación

1 6, donde R y R¹ son ambos hidrógeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido (5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

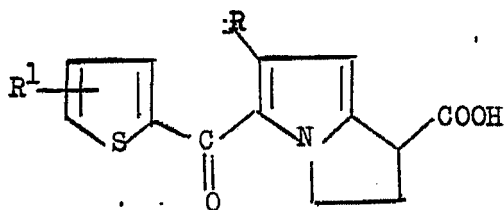
5 8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-(2-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno y R¹ es metilo.

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 6, donde R es hidrógeno y R¹ es cloro.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno y R¹ es bromo.

15 12.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la fórmula del producto obtenido es



20 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12 donde R y R¹ son ambos hidrógeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

25 14.- Un procedimiento según la reivindicación 13, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de etilo.

30 15.- Un procedimiento según la reivindicación 12 donde R es hidrógeno y R¹ es metilo.

1 16.- Un procedimiento según la reivindicación
12 donde R es hidrógeno y R¹ es cloro.

5 17.- Un procedimiento según la reivindicación
12 donde la sustitución R¹ está en la posición C-4 del
anillo tiofeno y el nombre del compuesto obtenido es ácido
5-(4-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrrol-1-carboxílico.

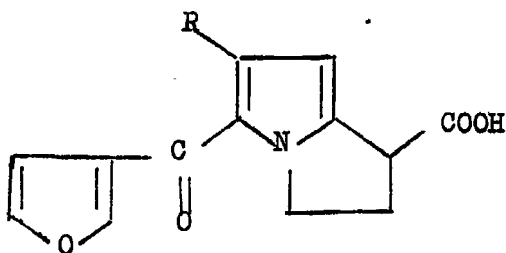
10 18.- Un procedimiento según la reivindicación
17, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-(4-cloro-
-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato
de isopropilo.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación
16 donde la sustitución R¹ está en la posición C-5 del ani-
llo tiofeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido
5-(5-cloro-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
-1-carboxílico.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación
19, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-(5-cloro-
-2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carbo-
xilato de isopropilo.

21.- Un procedimiento según la reivindicación
12, donde R es hidrógeno y R¹ es bromo.

25 22.- Un procedimiento según la reivindicación
2, donde la fórmula del producto obtenido es



30

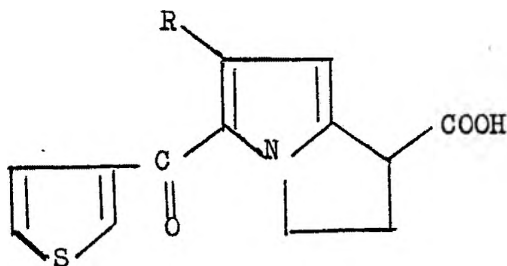
1

23.- Un procedimiento según la reivindicación 22 donde R es hidrógeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-(3-furoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

5

24.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la fórmula del producto obtenido

10



15

25.- Un procedimiento según la reivindicación 24 donde R es hidrógeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-(3-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

20

26.- Un procedimiento según la reivindicación 1 donde el producto obtenido es una sal de sodio, potasio o calcio de los compuestos de la reivindicación 1.

27.- Un procedimiento según la reivindicación 26, donde R y R¹ son ambos hidrógeno, X es azufre, y el nombre del compuesto obtenido es 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio.

25

28.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es un isómero ácido (1).

29.- Un procedimiento según la reivindicación 28 donde R y R¹ son ambos hidrógeno.

30

30.- Un procedimiento según la reivindicación 29, donde X es azufre, y el nombre del compuesto obtenido es ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

1 31.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde los compuestos obtenidos son las sal de sodio,
potasio o calcio de un isómero ácido (1) de los compues-
tos de la reivindicación 1,

5 32.- Un procedimiento según la reivindicación
31, donde R y R¹ son ambos hidrógeno, X es azufre, y el
nombre del producto obtenido es (1)-5-(2-tenoil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolo 1,2-a pirrol-1-carboxilato de pota-
sio.

10 33.- Un procedimiento según la reivindi ca-
ción 1, donde la condensación de la etapa a), se efectúa en
presencia de oxiclорuro de fósforo.

15 34.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetiltio-
fen-2-carboxamida.

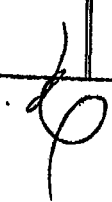
 35.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetilfu-
ran-2-carboxamida.

20 36.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetil-
-4-clorotiofen-2-carboxamida.

25 37.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetil-
-5-clorotiofen-2-carboxamida.

 38.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetiltio-
fen-3-carboxamida.

30 39.- Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la amida usada en el paso a) es la N,N-dimetilfu-
ran-3-carboxamida.



1

40.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde los productos obtenidos son el ácido 5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico o el ácido (1)-5-(2-tenoil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico.

5

41.- 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 NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PIRROL-1-CARBOXILICO "

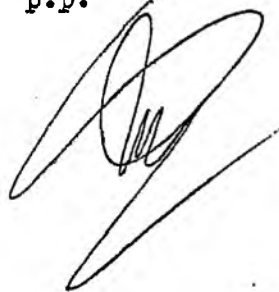
10

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

Madrid, 13 de Julio de 1977

15

BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30

