

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

NUMERO	468.267
FECHA DE PRESENTACION	27 marzo 1.978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
783.090	31.3.77	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS PIRROL-1-CARBOXILICOS.

71 SOLICITANTE (S)

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue - Palo Alto, California 94304 U.S.A.

72 INVENTOR (ES)

Joseph M. Muchowski de nacionalidad canadiense y Arthur F. Kluge, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

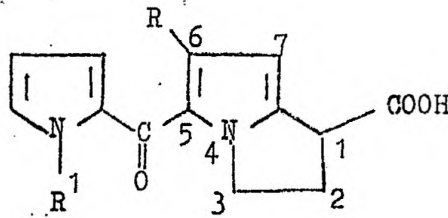
**POOR
QUALITY**

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos compuestos de ácido 5-(2-pirroil)- y 5-(N-alquil inferior-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1-carboxílico, representados por la fórmula:

5



10

y sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R y R₁ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y un procedimiento para la producción de estos compuestos; el ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico es representativo de esta clase. Estos compuestos son útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos y como relajantes de los músculos lisos.

15

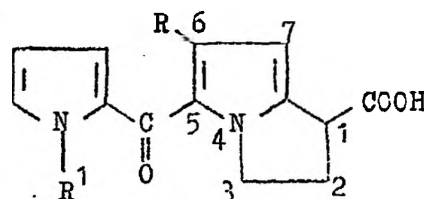
COMPENDIO DE LA INVENCION

20

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácidos pirrol-1-carboxílicos y a un procedimiento para su producción.

25

Más especialmente, esta invención se refiere a nuevos ácidos 5-(2-pirroil)- y 5-(N-alquil inferior-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílicos representados por la fórmula:



30

(A)

1 y los isómeros individuales (l)-ácido y (d)-ácido de los
mismos así como sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéu-
ticamente aceptables, donde cada radical R y R¹ representa
independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior de
5 1 a 4 átomos de carbono y a un método para la producción de
los mismos.

Los grupos alquilo R y R¹ son preferiblemente de cade-
na lineal, es decir metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

10 Los compuestos de esta invención descritos anteriormen-
te y con más detalle más adelante, con exclusión del isóme-
ro (d) y sus derivados, presentan actividad anti-inflamato-
ria, analgésica y antipirética y, por lo tanto, son útiles
en el tratamiento de la inflamación, dolor y/o pirexia en
los mamíferos, como se indica más adelante con detalle.
15 También son relajantes de los músculos lisos.

El término "ésteres y sales no tóxicos y farmacéuti-
camente aceptables" en el sentido utilizado aquí se refie-
re a los "ésteres alquílicos" derivados de los hidrocarbu-
ros de cadena lineal o ramificada, de 1 a 12 átomos de car-
20 bono y a las sales derivadas de bases orgánicas e inorgá-
nicas, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, respecti-
vamente.

Los grupos ésteres alquílicos típicos son, por ejem-
plo, los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropíli-
25 co, butílico, t-butílico, isoamílico, pentílico, isopentí-
lico, hexílico, octílico, nonílico, isodecílico, 6-metilde-
cílico y dodecílico.

Las sales derivadas de bases inorgánicas son las de
sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, ferroso,
30 cinc, cobre, manganeso, aluminio, férrico, mangánico y si-

1 milares. Son especialmente preferidas las sales de amonio,
potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de
bases orgánicas no tóxicas y farmacéuticamente aceptables
5 son las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias,
aminas sustituidas incluidas las aminas sustituidas natura-
les, aminas cíclicas y resinas básicas cambiadoras de ión,
como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietil-
amina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol,
2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitclohexilamina, lisi-
10 na, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina,
colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucami-
na, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etil-
piperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases
orgánicas no tóxicas especialmente preferidas la isopropil-
15 amina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina,
dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Los nuevos compuestos de Fórmulas (A) y (11) descri-
tos más adelante se presentan como parejas de isómeros óp-
ticos (o enantiomorfos), es decir, una mezcla (dl) y cada
20 isómero óptico así como las mezclas (dl) de los mismos es-
tán incluidos dentro de esta invención.

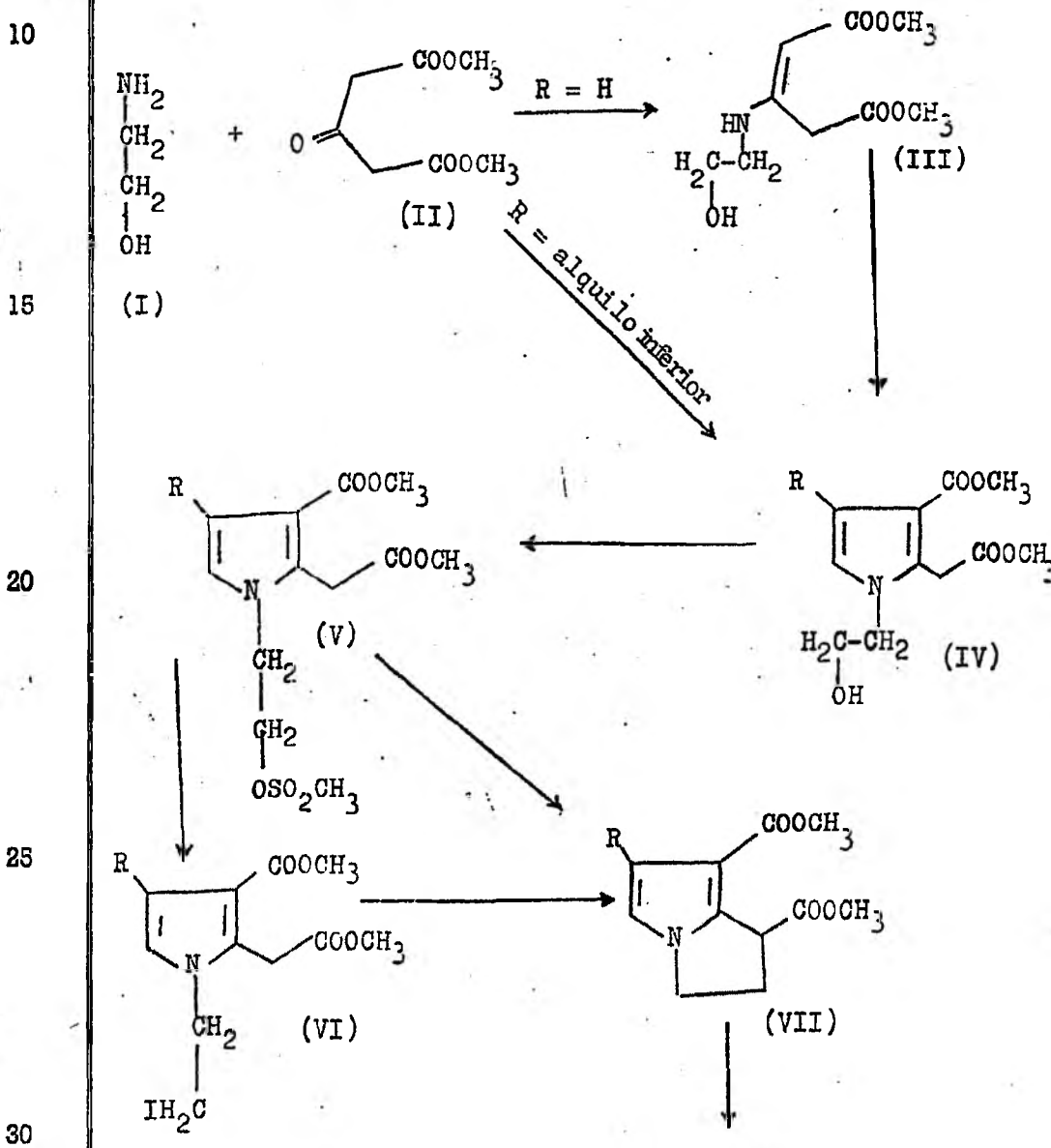
Quando los nuevos compuestos de esta invención se uti-
lizan para desencadenar una respuesta fisiológica (v.g.
anti-inflamatoria, analgésica o antipirética), es decir,
25 se utilizan como medicinas, un subgrupo preferido es el de
los compuestos de Fórmula (A) y los isómeros (l)-ácidos de
los mismos así como sus ésteres y sales farmacéuticamente
aceptables.

Otro subgrupo de compuestos a utilizar como medicinas
30 son los compuestos de Fórmula (A) y el isómero (l) de Fór-

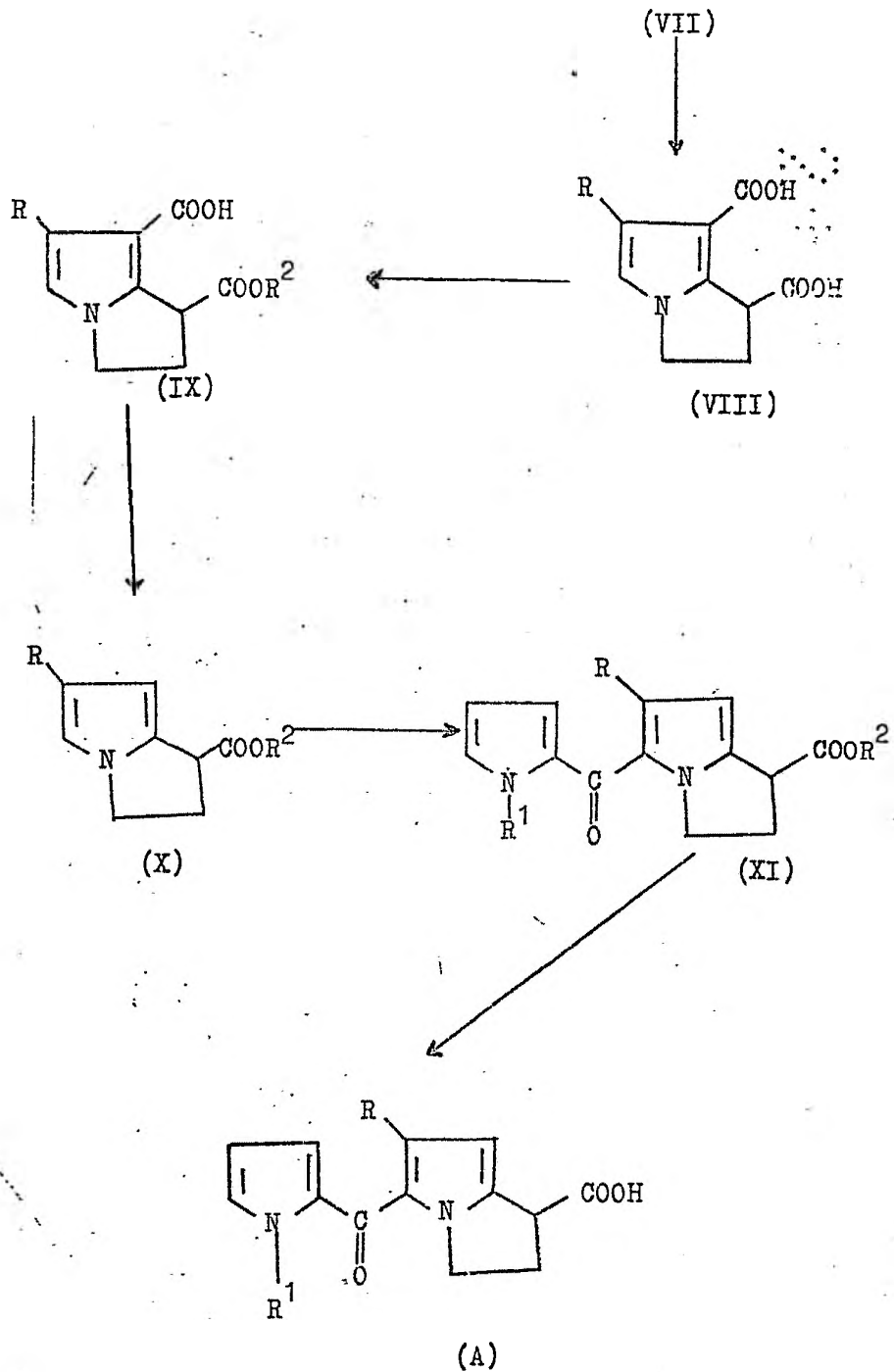
1 mula (A) así como sus ésteres y sales farmacéuticamente
aceptables cuando R es hidrógeno y R¹ es metilo.

5 El isómero (d)-ácido de Fórmula (A) y sus ésteres y
sales farmacéuticamente aceptables son útiles como interme-
diarios en la preparación del (dl)-ácido de Fórmula (A), co-
mo se describe con más detalle más adelante.

Los nuevos compuestos (dl) de esta invención pueden
prepararse por un procedimiento ilustrado por la siguiente
secuencia de reacción:



1
5
10
15
20
25
30



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

Para poner en práctica el procedimiento antes indica-

1 do, se hacen reaccionar cantidades equimoleculares de eta-
nolamina (I) y 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (II),
a una temperatura de unos 0°C a la temperatura ambiente,
para formar rápidamente la vinilamina de Fórmula (III). Pa-
5 ra preparar el compuesto de Fórmula (IV) donde R es hidró-
geno, una solución del compuesto (III) en un disolvente or-
gánico inerte adecuado se trata en condiciones anhidras con
2-bromoacetaldehído ó 2-cloroacetaldehído, entre unos 40 y
unos 100°C, durante un periodo de tiempo de unos 30 minu-
10 tos a unas 16 horas. Los disolventes adecuados para esta
reacción son los disolventes apróticos como acetonitrilo,
tetrahidrofurano, dimetoxietano, cloroformo, diclorometano
y similares. En las realizaciones preferidas, la reacción
se lleva a cabo en solución en acetonitrilo, a la tempera-
15 tura de reflujo, durante 1 hora aproximadamente. Los reac-
tivos 2-bromo(cloro)-acetaldehído son compuestos conocidos
o pueden obtenerse por pirólisis de los correspondientes
dietilacetales en presencia de dihidrato de ácido oxálico.
Para preparar los compuestos de Fórmula (IV) donde R es un
20 grupo alquilo inferior, preferiblemente de cadena lineal y
de 1 a 4 átomos de carbono, se trata una mezcla acuosa de
etanolamina (I) y 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo (II)
con un compuesto de fórmula $R_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{X}$ donde X es bromo o
cloro y R_3 es un grupo alquilo inferior, preferiblemente
25 de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono y todavía me-
jor 1-bromoacetona, 1-bromo-2-butanona, 1-bromo-2-pentano-
na y 1-bromo-2-hexanona, aproximadamente entre -20°C y
40°C, durante un periodo de tiempo de unos 30 minutos a
unas 16 horas. En las realizaciones preferidas, la reac-
30 ción se lleva a cabo entre unos -10°C y la temperatura am-

1 biente, durante 1 a 6 horas aproximadamente. Los reactivos
R₃-C(=O)-CH₂X son compuestos conocidos.

5 La esterificación de un compuesto (IV) con cloruro de
metanosulfonilo en presencia de una amina terciaria, es de-
cir trietilamina, piridina y similares, opcionalmente en
presencia de un codisolvente como diclorometano, a una tem-
peratura comprendida entre unos -10°C y la temperatura am-
biente, durante alrededor de 10 minutos a 2 horas, produ-
ce el correspondiente mesilato de Fórmula (V) que se con-
vierte en el correspondiente N-(2-yodoetil)pirrol de Fór-
mula (VI) por reacción con yoduro sódico en solución en
10 acetonitrilo, a la temperatura de reflujo, durante 1 a 10
horas aproximadamente.

15 Por reacción de los compuestos yodoéticos de Fórmu-
la (VI) con hidruro sódico en un disolvente orgánico iner-
te adecuado, como dimetilformamida, se obtiene 1,2-dihidro-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo y
sus derivados 6-alquílicos (VII). Esta ciclación se realiza
en atmósfera inerte, es decir, en atmósfera de argón o ni-
trógeno, a temperaturas del orden de unos 15 a unos 40°C,
20 durante un periodo de tiempo de unos 15 minutos a unas 4 ho-
ras. Los mejores resultados se obtienen efectuando la reac-
ción a la temperatura ambiente, durante unos 30 minutos,
cuando R es H.

25 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (VII) pue-
den prepararse por ciclación directa del mesilato (V) con
hidruro sódico en solución en dimetilformamida, aproxima-
damente entre -10°C y la temperatura ambiente, durante
unos 30 minutos a unas 2 horas.

30 La hidrólisis básica de un compuesto de Fórmula (VII)

1 con un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal
alcalino, v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbo-
nato sódico, carbonato potásico y similares, en un alcohol
alifático inferior acuoso, v.g. metanol o etanol, a una tem-
5 peratura comprendida entre la ambiente y la de reflujo, du-
rante unas 4 a 24 horas, produce el correspondiente diácido
libre de Fórmula (VIII), es decir, ácido 1,2-dihidro-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxílico y sus derivados 6-
alquílicos. La hidrólisis se realiza preferiblemente con
10 hidróxido potásico hidrometanólico, a la temperatura de re-
flujo, durante 6 a 10 horas aproximadamente.

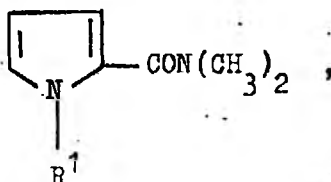
El grupo ácido carboxílico de la posición C-1 del com-
puesto (VIII) se esterifica después selectivamente por tra-
tamiento con un alcohol alifático inferior, v.g. metanol,
15 etanol, isopropanol, n-butanol y similares, en presencia de
cloruro de hidrógeno, para producir el correspondiente áci-
do 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de alqui-
lo-7-carboxílico de Fórmula (IX). La reacción se lleva a
cabo a una temperatura comprendida entre unos 0° y unos
20 50°C, durante 1 a 4 horas aproximadamente.

Por descarboxilación de los compuestos monoesterifica-
dos (IX) a los correspondientes compuestos de Fórmula (X),
que son los intermediarios clave en el procedimiento de ob-
tención de los compuestos de esta invención, se realiza ca-
25 lentando (IX) a temperatura elevada, del orden de unos 230
a unos 280°C, durante un periodo de tiempo suficiente para
completar la reacción. El curso de la reacción puede ser
seguido por la velocidad de desprendimiento de dióxido de
carbono y análisis cromatográfico en capa fina, siendo com-
30 pletada generalmente la descarboxilación en unos 45 a 90 mi

1 nutos. El producto de reacción, es decir, el 1,2-dihidro-
3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de alquilo y sus de-
rivados 6-alquílicos (X) puede ser purificado por técnicas
5 cromatográficas. Alternativamente, y especialmente en la
descarboxilación de pequeños lotes del compuesto (IX), el
producto de reacción (X) puede ser destilado directamente
de la vasija de reacción.

La condensación de un compuesto (X) con una amida de
Fórmula

10



15

donde R¹ tiene el significado indicado anteriormente, pro-
duce el correspondiente 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló-
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato de alquilo (XI). Esta reacción
se lleva a cabo en un disolvente aprótico orgánico inerte
y en presencia de oxiclورو de fósforo, a la temperatura
de reflujo, durante 15 a 70 horas aproximadamente, en atmós-
fera inerte, seguido de nuevo reflujo en presencia de aceta-
20 to sódico, durante unos 20 minutos a 1 hora. Alternativamente
te, en lugar de oxiclورو de fósforo pueden utilizarse
otros cloruros de ácido como fosgeno o cloruro de oxalilo.

25

En las realizaciones preferidas, esta condensación se
realiza agregando una solución de compuesto (X) en un disol-
vente adecuado a una mezcla previamente calentada a reflu-
jo de 1,1 a 2 equivalentes molares de la amida deseada y
del oxiclورو de fósforo en el mismo disolvente, reflu-
yendo la mezcla de reacción así obtenida durante unas 17 a
30

1 50 horas, en atmósfera de argón y después agregando a la mezcla alrededor de 3 a 10 equivalentes molares de acetato sódico, seguido de un periodo adicional de reflujo de unos 30 minutos.

5 Los disolventes adecuados para esta reacción son los hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares, dimetoxietano y tetrahidrofurano. El disolvente preferido es el 1,2-dicloroetano.

10 Las amidas adecuadas son N,N-dimetilpirrol-2-carboxamida, N,N-dimetil-1-metilpirrol-2-carboxamida, N,N-dimetil-1-etilpirrol-2-carboxamida, N,N-dimetil-1-propilpirrol-2-carboxamida y N,N-dimetil-1-butilpirrol-2-carboxamida.

15 Estas amidas pueden prepararse por métodos convencionales a partir de los correspondientes ácidos pirrol-2-carboxílicos, es decir, por conversión en los cloruros de ácido seguida de tratamiento con dimetilamina. Los ácidos N-alquilpirrol-2-carboxílicos son conocidos o pueden prepararse a partir de los correspondientes N-alquilpirroles, por los métodos descritos por A. Treibs y colaboradores, en Liebigs Ann. Chem. 721, pág. 105 (1969).

20 Por hidrólisis alcalina del grupo éster alquílico en un compuesto de Fórmula (XI) se obtiene el correspondiente ácido libre de Fórmula (A). Esta hidrólisis se efectúa de forma convencional, con un hidróxido de metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, v.g. hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares, en un alcohol alifático inferior acuoso, v.g. metanol, etanol y similares, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo, durante unos 15 mi-

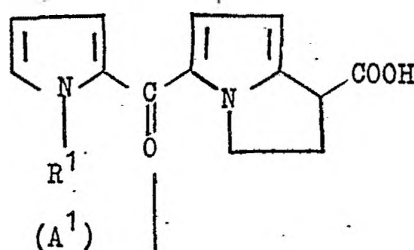
25

30

1 nutos a unas 2 horas, en atmósfera inerte. En las realiza-
ciones preferidas, esta hidrólisis se efectúa con carbonato
potásico hidrometanólico, a la temperatura de reflujo, du-
rante unos 30 minutos.

5 Los compuestos de Fórmula (A) pueden ser resueltos,
por métodos conocidos, para obtener los correspondientes
isómeros individuales de los mismos.

10 Los isómeros (l)-ácido y (d)-ácido de los compuestos
de Fórmula (A) pueden obtenerse por técnicas convenciona-
les, por ejemplo por aplicación de la conocida técnica de
cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) a los és-
teres α -fenéticos diastereoisoméricos de los compuestos
de Fórmula (A), seguido de escisión ácida. Así, por ejem-
plo, los compuestos de Fórmula (A) donde R es hidrógeno y
15 R¹ es metilo pueden someterse a un nuevo tratamiento, de
acuerdo con métodos conocidos en este campo, según el si-
guiente esquema de reacción:



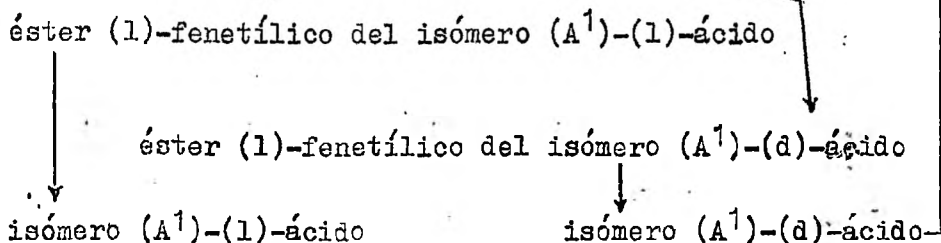
25

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

30

1

5



10

El isómero (A¹)-(1)-ácido y el isómero (A¹)-(d)-ácido antes citados son el ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico y el ácido (d)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico, respectivamente.

15

20

Los ácidos libres de Fórmula (A) pueden convertirse en otros ésteres alquílicos de 1 a 12 átomos de carbono por métodos convencionales, por ejemplo por tratamiento con (a) el alcohol correspondiente al 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 (1)-ácido pueden convertirse en sus ésteres alquílicos por los métodos (b) y (c) anteriores.

25

30

Las sales derivadas de los compuestos de Fórmula (A) y de sus isómeros (1)-ácido se preparan por tratamiento de estos ácidos libres con una cantidad apropiada de una base farmacéuticamente aceptable. Las bases representativas farmacéuticamente aceptables son hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido amónico, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico, hidróxido ferroso, hidróxido

1 de cinc, hidróxido de cobre, hidróxido manganeso, hidróxi-
do de aluminio, hidróxido férrico, hidróxido mangánico,
isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina,
5 tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-die-
tilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina,
cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendia-
mina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas,
piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas poliamí-
nicas y similares. La reacción se lleva a cabo en agua, so-
10 la o en combinación con un disolvente orgánico inerte, mis-
cible con agua, a una temperatura de unos 0° a unos 100°C,
preferiblemente a la temperatura ambiente. Entre los disol-
ventes orgánicos miscibles con agua, inertes, se encuen-
15 tran el metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona,
dioxano o tetrahidrofurano. La relación molar de compues-
tos de Fórmula (A) o de sus isómeros (1)-ácido a la base
utilizada está seleccionada de manera que se obtenga la re-
lación deseada para cualquier sal particular. Por ejemplo,
para la preparación de las sales cálcicas o magnésicas de
20 los compuestos de Fórmula (A) o de sus isómeros (1)-ácido,
el ácido libre de partida puede tratarse por lo menos con
medio equivalente molar de la base farmacéuticamente acep-
table para formar una sal neutra. Cuando se preparan las
sales de aluminio de los compuestos de Fórmula (A) o de
25 sus isómeros (1)-ácido, se emplea por lo menos un tercio
de equivalente molar de la base farmacéuticamente acepta-
ble si se desea una sal neutra.

30 En el procedimiento preferido, las sales cálcicas y
magnésicas de los compuestos de Fórmula (A) y de sus isó-
meros (1)-ácido pueden prepararse por tratamiento de las

1 correspondientes sales sódicas o potásicas de los mismos con
por lo menos medio equivalente molar de cloruro cálcico o
cloruro magnésico, respectivamente, en solución acuosa, so-
la o en combinación con un disolvente orgánico inerte mis-
5 cible con agua, a una temperatura de unos 20 a unos 100°C.
Preferiblemente, las sales de aluminio de los compuestos de
esta invención pueden prepararse por tratamiento de los co-
rrespondientes ácidos libres con por lo menos un tercio de
equivalente molar de un alcóxido de aluminio, como trietó-
10 xido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en
un disolvente hidrocarbonado como benceno, xileno, ciclo-
hexano y similares, a una temperatura de unos 20 a unos
115°C. Pueden utilizarse procedimientos similares para pre-
parar sales de bases inorgánicas que no son suficientemen-
15 te solubles para conseguir una reacción fácil.

Se sobreentiende que el aislamiento de los compues-
tos aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cual-
quier procedimiento adecuado de separación o purificación
como, por ejemplo, extracción, filtración, evaporación,
20 destilación, cristalización, cromatografía en capa fina o
cromatografía en columna, cromatografía de líquidos a alta
presión (HPLC) o una combinación de estos procedimientos.
En los ejemplos dados más adelante están ilustrados los pro-
cedimientos adecuados de separación o aislamiento. Sin em-
25 bargo, también pueden utilizarse, naturalmente, otros pro-
cedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

Aunque los isómeros (d)-ácido no se utilizan como me-
dicinas por sí mismos, si se desea pueden convertirse en
sus ésteres y sales no tóxicos y farmacéuticamente acepta-
bles, por los métodos descritos para la conversión de los
30

1 isómeros (1)-ácido en sus ésteres y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de Fórmula (A) y sus isómeros (1)-ácido así como sus ésteres y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, son útiles como agentes anti-inflamatorios, agentes analgésicos, inhibidores de la agregación de plaquetas, agentes fibrinolíticos y relajantes de los músculos lisos. Estos compuestos pueden ser utilizados profiláctica y terapéuticamente.

10 Por lo tanto, las composiciones que contienen estos compuestos son útiles en el tratamiento y eliminación de la inflamación tales como estados inflamatorios del sistema muscular esquelético, articulaciones y otros tejidos, por ejemplo en el tratamiento de las inflamaciones como reumatismo, contusiones, laceraciones, artritis, fracturas de huesos, condiciones post-traumáticas y gota. En los casos donde las condiciones anteriores incluyen dolor y pírrexia junto con la inflamación, estos compuestos son útiles porque alivian estas condiciones además de la inflamación.

20 La administración de los compuestos activos de Fórmula (A) o de sus isómeros (1)-ácido y sus ésteres y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse por cualquiera de los métodos aceptados de administración de agentes para el tratamiento de la inflamación, dolor o pírrexia o para la profilaxis de los mismos. Así, la administración puede realizarse, por ejemplo por vía oral, parenteral o tópica, en forma de dosis sólidas, semisólidas o líquidas como, por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsu

1 las, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas,
lociones, ungüentos o similares, preferiblemente en dosis
unitarias adecuadas para la administración sencilla de do-
sis precisas. Las composiciones incluyen un vehículo o ex-
5 cipiente farmacéutico convencional y un compuesto activo
de Fórmula (A) o de un isómero (1)-ácido del mismo así como
sus ésteres y sales no tóxicos y farmacéuticamente acepta-
bles y, además, pueden contener otros agentes medicinales,
agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

10 La forma preferida de administración para las condi-
ciones detalladas anteriormente es la vía oral, empleando
un régimen conveniente de dosificación diaria que puede ser
ajustado de acuerdo con el grado de la enfermedad. En ge-
neral, se utiliza una dosis diaria de 25 a 1000 mg del
15 compuesto activo de Fórmula (A) o de su isómero (1)-ácido
y sales y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente acepta-
bles del mismo. La mayoría de las condiciones responden a
un tratamiento constituido por una dosis del orden de
0,5 a 15 mg por kilogramo de peso corporal al día. Para
20 esta administración oral, se forma una composición no tó-
xica y farmacéuticamente aceptable mediante la incorpora-
ción de cualquiera de los excipientes normalmente emplea-
dos como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol,
lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica,
25 talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato
magnésico y similares. Estas composiciones adoptan la for-
ma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsu-
las, polvos, preparados de liberación prolongada y simi-
lares.

30 Los compuestos activos de Fórmula (A) o sus isóme-
ros (1)-ácido así como sus sales y ésteres no tóxicos y

1 farmacéuticamente aceptables, pueden formularse en forma de
supositorios empleando como vehículo, por ejemplo, polial-
quilenglicoles, v.g. polipropilenglicol. Las composiciones
5 líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse,
por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto
activo como el descrito anteriormente y coadyuvantes farma-
céuticos opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua,
solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y simi-
10 lares, para formar así una solución o suspensión. Si se de-
sea, la composición farmacéutica a administrar también pue-
de contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no
tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes,
agentes reguladores del pH y similares como, por ejemplo,
acetato sódico, monolaurato de sorbitano, oleato de trieta-
15 nolamina, etc.

Los métodos prácticos de preparación de estas dosis
son conocidos o resultan evidentes a los expertos en este
campo; por ejemplo, véase la obra Remington Pharmaceutical
Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania,
20 14 Edición, 1970. En cualquier caso, la composición a admi-
nistrar contendrá el o los compuestos activos en una canti-
dad farmacéuticamente efectiva para aliviar el estado parti-
cular en tratamiento, de acuerdo con las enseñanzas de esta
invención.

25 Los compuestos de Fórmula (A) y sus isómeros (1)-áci-
do así como sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéutica-
mente aceptables, antes descritos, también son relajantes
de los músculos lisos uterinos y, por lo tanto, son útiles
como agentes para mantener el embarazo de los animales pre-
30 ñados, en beneficio de la madre y/o del feto, hasta que,

1 desde un punto de vista médico, se considera que la termina
ción del embarazo es favorable o más favorable para la ma-
dre y/o para el feto. Sin embargo, se sobreentiende que, en
5 (es decir, la madre está experimentando contracciones del
útero, especialmente cerca del término), que la adminis-
tración de los compuestos aquí descritos puede no mantener
el estado de embarazo durante un periodo de tiempo indefi-
nido. Más bien, en estos casos, con toda probabilidad el em-
10 barazo será ligeramente "prolongado", un factor que puede
ser ventajoso para la madre y/o para el feto.

En particular, los compuestos de Fórmula (A) y sus
isómeros (1)-ácido así como sus sales y ésteres farmacéuti-
camente aceptables se utilizan como agentes para retrasar
15 la iniciación del parto o para postponerlo. Cuando se uti-
liza en esta aplicación, el término "retrasar la iniciación
del parto" cubre el retraso del parto causado por la admi-
nistración de los compuestos de Fórmula (A) o de sus isó-
meros (1)-ácido así como de sus sales y ésteres no tóxicos
20 y farmacéuticamente aceptables, en cualquier momento antes
de haber comenzado las contracciones del útero. Así, con
el término antes mencionado se cubre la prevención del abor-
to al principio del embarazo (es decir, antes de que el fe-
to sea "viable") así como el retraso del parto prematuro,
25 un término que algunas veces se utiliza con referencia al
parto prematuro experimentado más adelante durante el emba-
razo, cuando el feto se considera "viable". En cualquier
caso, los productos se administran como agentes profilác-
ticos ya que esta administración tiende a prevenir la ini-
30 ciación del parto. Esta administración es especialmente

1 útil en el tratamiento de las mujeres con historial de abort
to espontáneo, malparto o parto prematuro (es decir, parto
antes del término). Esta administración también es útil
5 cuando existen indicios clínicos de que el embarazo puede ser
terminado antes de tiempo y se considera favorable para la
madre y/o el feto.

Con respecto a los animales, este tratamiento tam-
bién puede ser utilizado para sincronizar los partos de un
grupo de animales preñados para que ocurran casi al mismo
10 tiempo o para que ocurran en el momento y/o lugar deseados,
cuando los nacimientos puedan ser manejados con mayor faci-
lidad.

En el sentido utilizado en esta memoria, el término
"postponer el parto" cubre el retraso del parto causado por
15 la administración de los compuestos de Fórmula (A) y de
sus isómeros (1)-ácido así como de sus ésteres y sales no
tóxicos y farmacéuticamente aceptables, después de que han
comenzado las contracciones del útero. El estado de la pa-
ciente, incluido el momento dentro del periodo de gesta-
20 ción cuando han comenzado las contracciones, la intensidad
de las contracciones y el tiempo durante las cuales han te-
nido lugar influyen en los resultados conseguidos con la
administración de los compuestos de esta invención. Por
ejemplo, el efecto puede consistir en reducir la intensi-
25 dad y/o la duración de las contracciones (siendo "prolon-
gado" el acto concreto del parto) o detener las contraccio-
nes totalmente. En cualquier caso, el efecto será prolon-
gar el periodo de gestación aunque, según las condiciones
de la paciente antes descritas, el efecto puede ser lige-
30 ro o, en circunstancias apropiadas, algo más intenso. Es-

1 ta administración puede ser para evitar el aborto espontáneo, para hacer que el parto sea realizado más fácilmente y/o menos dolorosamente para la madre o para que ocurra en un momento y/o lugar más apropiados.

5 En todos los casos, la administración de los compuestos de Fórmula (A) o de sus isómeros (l)-ácido así como de sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, para los fines aquí indicados, debe concordar con las prácticas médicas (o veterinarias) mejores y/o aceptadas con objeto de que los beneficios para la madre y el feto sean máximos. Por ejemplo, la administración no puede proseguirse después de llegar a término tanto que el feto muera en el útero.

15 En la práctica de los métodos de esta invención, se administra al mamífero preñado, por cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en este campo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (A) o de sus isómeros (l)-ácido así como de sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, o de una composición farmacéutica que los contenga. El compuesto puede administrarse individualmente o en combinación con otro compuesto o compuestos, como los definidos anteriormente, o con otros agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc. Estos compuestos o composiciones pueden

20 administrarse por vía oral o parenteral, en forma de sólido, semisólido o líquido. Típicamente, la administración se realiza mediante una composición farmacéutica que contiene el compuesto farmacéuticamente activo y uno o más vehículos o coadyuvantes farmacéuticos.

30 La composición farmacéutica administrable puede

1 adoptar la forma de tabletas orales, tabletas o suposito-
rios vaginales o uterinos, píldoras, cápsulas, soluciones
líquidas, suspensiones o similares, preferiblemente en do-
5 sis unitarias adecuadas para la administración sencilla
de las dosis precisas. Entre los vehículos sólidos no tóxi-
cos convencionales se encuentran, por ejemplo, las calida-
des farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato
magnésico, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, gela-
tina, sacarosa, carbonato magnésico y similares. El compues-
10 to activo definido anteriormente puede formularse como su-
positorios empleando, por ejemplo, polialquilenglicoles,
v.g. polipropilenglicol, como vehículo. Las composiciones
líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse
por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto
15 activo de los definidos anteriormente y coadyuvantes farma-
céuticos opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua,
solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y simi-
lares, para formar así una solución o suspensión. Si se de-
sea, la composición farmacéutica a administrar también pue-
20 de contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares
no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agen-
tes reguladores del pH y similares, por ejemplo acetato só-
dico, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina,
etc. Los métodos prácticos de preparación de estas dosis
25 son conocidos o resultarán evidentes a los expertos en es-
te campo; por ejemplo véase la obra Remington's Pharmaceu-
tical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilva-
nia, 14 Edición, 1970. La composición o formulación a admi-
nistrar contendrá en cualquier caso una cantidad del o de
30 los compuestos activos eficaz para retrasar la iniciación

1 del parto o postponer el parto si ya han comenzado las con-
tracciones uterinas. Generalmente, se administrará una do-
sis diaria de 0,5 a unos 25 mg de compuesto activo por ki-
logramo de peso corporal, siendo la administración de una
5 sola dosis diaria o hasta tres o cuatro dosis más pequeñas,
administradas regularmente a lo largo del día. La cantidad
de compuesto activo administrada dependerá naturalmente de
su actividad relativa.

10 La siguiente preparación y los ejemplos ilustran la in-
vención pero no se pretende que limiten su alcance. La abre-
viatura c.c.f. se refiere a cromatografía en capa fina y
todas las relaciones de mezcla utilizadas con respecto a
los líquidos se refieren a relaciones en volumen. También,
cuando es necesario, se repiten los ejemplos para preparar
15 material adicional para ejemplos posteriores y, salvo indi-
cación en contrario, las reacciones se llevan a cabo a la
temperatura ambiente (20 a 30°C).

PREPARACION

20 A. Una solución de 10 g de ácido N-metilpirrol-2-car-
boxílico en 20 ml de benceno anhidro se trata con 11,5 ml
de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se calienta
a reflujo en condiciones anhidras durante 16 horas. El ben-
ceno y el exceso de cloruro de tionilo se separan por des-
tilación y el residuo se destila a presión reducida para
25 dar 7,88 g de cloruro de N-metilpirrol-2-carbonilo, p.e.
79-84°C/5 mm.

30 B. En atmósfera de argón se mezclan 7,88 g de cloru-
ro de N-metilpirrol-2-carbonilo y 400 ml de benceno anhidro.
La solución se enfría a 5°C en un baño de agua de hielo y
se hace borbotear lentamente dimetilamina anhidra a través

1 de la misma. Se deja que la temperatura de la mezcla de
reacción ascienda hasta la temperatura ambiente y se hace
pasar dimetilamina durante 5 minutos más. Después la mezcla
de reacción se diluye con agua, la fase orgánica se separa
5 y lava con 50 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico
al 10 %, 50 ml de solución saturada de bicarbonato sódico
y dos veces con 50 ml de solución saturada de cloruro só-
dico. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico an-
hidro, se decolora con carbón activo y se evapora a seque-
10 dad a presión reducida, obteniéndose así 8 g de N,N-dime-
til-1-metilpirrol-2-carboxamida, en forma de aceite, que
presenta las siguientes constantes físicas:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221, 226 nm (ϵ 6900, 9300).

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

15 FMN $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,08 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 5,87-6,05
(m, 1H), 6,17-6,35 (m, 1H), 6,47-6,65 ppm (m, 1-H).

Repitiendo los procedimientos anteriores, empleando
como materiales de partida ácido N-etilpirrol-2-carboxí-
lico, ácido N-propilpirrol-2-carboxílico y ácido N-butil-
20 pirrol-2-carboxílico, se obtienen respectivamente: N,N-di-
metil-1-etilpirrol-2-carboxamida, N,N-dimetil-1-propil-
pirrol-2-carboxamida y N,N-dimetil-1-butilpirrol-2-carbo-
xamida.

25 Se preparan ácido N-propilpirrol-2-carboxílico y áci-
do N-butilpirrol-2-carboxílico por reacción de N-propil-
pirrol y N-butilpirrol con cloruro de tricloroacetilo, pa-
ra formar los correspondientes 2-tricloroacetilpirroles,
seguido de tratamiento con una base, como describen A.
Treibs y colaboradores, en Liebigs Ann. Chem. 721, pág.105
30 (1969).

1 Análogamente, por el método de la parte B de esta
Preparación, el cloruro de pirrol-2-carbonilo, obtenido
en la forma descrita por R.J. Boatman y colaboradores en
J. Org. Chem. 41, pág. 3050 (1976), se convierte en N,N-
5 dimetilpirrol-2-carboxamida, p.f. 100,5-102°C.

EJEMPLO 1

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml
de capacidad, provisto de un agitador magnético y un tubo
desecador lleno de cloruro cálcico se conecta directamente
10 (a través de una de las bocas externas) mediante el adapta-
dor receptor y el refrigerante corto de agua (3", 7,6 cm)
al aparato de pirólisis del acetal. Este último aparato es-
tá constituido por un matraz de fondo redondo de 100 ml de
capacidad [previamente cargado con 15,6 g de dihidrato de
15 ácido oxálico y 11,82 g de dietilacetal de bromoacetalde-
hído, preparado a partir de acetato de vinilo en la forma
descrita por P.Z. Bedoukian, J. Am. Chem. Soc. 66, 651
(1944)], coronado con una columna de Vigreux de 6" (15 cm)
provista de un termómetro, conectado al refrigerante antes
20 mencionado.

El matraz de tres bocas se carga con 3,36 g de eta-
nolamina enfriado en un baño de hielo a 0-10°C y se trata
gota a gota, con agitación, con 8,7 g de 1,3-acetonadicar-
boxilato de dimetilo. Inmediatamente se forma 3-carbometo-
25 ximetil-3-(2'-hidroxietil)aminoacrilato de metilo (III).
Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo
y se añaden 100 ml de acetonitrilo seco. La parte de pi-
rólisis del aparato se introduce en un baño de aceite y
la temperatura del mismo se eleva hasta 150-160°C. La so-
30 lución de bromoacetaldehído que se forma se destila (p.e.

1 80-82°C/580 mm) directamente en la solución magnéticamente
te agitada de la vinilamina (III). Cuando la temperatura
de destilación desciende por debajo de 80°C, se desconecta
5 el aparato de pirólisis y se sustituye por un refrigerante
de reflujo provisto de un tubo desecador que contiene
cloruro cálcico. La solución se calienta a la temperatura
de reflujo durante 1 hora, se separa el disolvente
a presión reducida y después se añaden al residuo 200 ml
de metanol y 20 g de gel de sílice. Esta mezcla se evapora
10 a sequedad a vacío y se colocan sobre la parte superior de
una columna de 200 g de gel de sílice rellena en hexano.
La columna se eluye después con hexano/acetato de 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
15 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo; las fracciones 4-8
producen 4,1 g de N-(2-hidroxi-etil)-3-carbometoxipirrol-
2-acetato de metilo (IV, R = H) que, por recristalización
en éter-hexano, tiene un punto de fusión de 52-54°C.

EJEMPLO 2

20 A una solución agitada de 4,1 g de N-(2-hidroxi-etil)-
3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo en 35 ml de dicloro-
rometano seco, enfriada a -10°C, se añaden 2,65 ml de tri-
etilamina y después gota a gota 1,46 ml de cloruro de me-
tanosulfonilo, manteniendo la temperatura de la mezcla de
25 reacción entre -10 y -5°C. El curso de la reacción se si-
gue por análisis cromatográfico en capa fina empleando clo-
roformo-acetona 90:10. Cuando la reacción parece completa
(alrededor de 30 minutos después de terminar la adición de
cloruro de metanosulfonilo), se agregan lentamente 10 ml
30 de agua. Se separa la fase orgánica, se lava tres veces

1 con 30 ml cada vez de agua, se seca sobre sulfato sódico
y se evapora a presión reducida. Por cristalización del
residuo en diclorometano-hexano se obtienen 4,75 g de N-
(2-mesiloxietil)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo
5 (V, R = H), p.f. 99-101°C.

EJEMPLO 3

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de
785 mg de N-(2-mesiloxietil)-3-carbometoxipirrol-2-aceta-
to de metilo y 1,83 g de yoduro sódico en 10 ml de aceto-
10 nitrilo. La mezcla de reacción enfriada se evapora a se-
quedad a presión reducida y el residuo se tritura con
agua. La materia insoluble se separa por filtración y se
seca al aire, obteniéndose así 840 mg de N-(2-yodoetil)-
3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo (VI, R = H), p.f.
15 137-138°C.

EJEMPLO 4

Se agita una solución de 1 g de N-(2-yodoetil)-3-car-
bometoxipirrol-2-acetato de metilo en 5 ml de dimetilformamida seca
con 137 mg de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral, en
20 atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene du-
rante 30 minutos a la temperatura ambiente y después se
apaga con 100 ml de agua. El producto se extrae tres ve-
ces con 50 ml de acetato de etilo y los extractos combina-
dos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y
25 se evaporan a sequedad. Por cromatografía del residuo en
20 g de gel de sílice, empleando hexano-acetato de etilo
4:1 como eluyente, se obtienen 500 mg de 1,2-dihidro-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo (VII,
R = H), p.f. 70-71°C.

30 Una solución de 1,80 g de 1,2-dihidro-3H-pirrolo-[1,2-a]

1 pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo en 20 ml de metanol
se trata con una solución de 4,48 g de hidróxido potásico
en 20 ml de agua y la mezcla de reacción se calienta a re-
flujo durante 6 horas. La solución enfriada se evapora a
5 sequedad y el residuo se trata con 50 ml de una solución
saturada de cloruro sódico. La solución resultante se aci-
dula con ácido clorhídrico 6 N y se extrae tres veces con
50 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se se-
can sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad a pre-
10 sión reducida para dar 1,51 g de ácido 1,2-dihidro-3H-pi-
rrrolo [1,2-a]pirrol-1,7-dicarboxílico (VIII, R = H), p.f.
220°C, con descomposición.

EJEMPLO 5

15 Una solución de 1,34 g de ácido 1,2-dihidro-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1,7-dicarboxílico en 50 ml de isopropanol,
enfriada en un baño de hielo, se satura de cloruro de hi-
drógeno gaseoso manteniendo la temperatura de la mezcla de
reacción por debajo de 50°C. Después se retira el baño de
hielo y la mezcla de reacción se agita durante hora y media
20 a la temperatura ambiente y se evapora a sequedad a pre-
sión reducida; se añaden al residuo 10 ml de benceno y la
solución se evapora a vacío una vez más, repitiendo este
proceso durante tres veces en total para separar completa-
mente el exceso de cloruro de hidrógeno, obteniéndose así
25 1,58 g de ácido 1,2-dihidro-3H-pirrol-1-car-
boxilato de isopropilo-7-carboxílico (IX, R = H, R² = i-
C₃H₇) que, por cristalización en metanol-acetato de etilo,
tiene un punto de fusión de 144-145°C.

30 De forma similar pero empleando metanol, etanol, y n-bu-
tanol en lugar de isopropanol en el procedimiento anterior,

1 se obtienen respectivamente:
ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
metilo-7-carboxílico,
5 ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
etilo-7-carboxílico,
ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
propilo-7-carboxílico y
10 ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
butilo-7-carboxílico.

EJEMPLO 6

Se calientan a 240-250°C 1,054 g de ácido 1,2-dihidro-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo-7-car-
boxílico en un matraz seco de fondo redondo, de 10 ml de ca-
pacidad, destilando directamente el producto de reacción
15 de la vasija de reacción. De esta forma se obtienen 745 mg
de 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de iso-
propilo (X, R = H, R² = i-C₃H₇), en forma de aceite amari-
llo pálido, con las siguientes constantes físicas:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 215 nm (ϵ 6020).

20 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1725 cm⁻¹.

RMN $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 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 ppm (m, 1H).

EJEMPLO 7

25 En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml
de capacidad, provisto de refrigerante, tubo de entrada de
nitrógeno y un borboteador de gas, se introducen 5,0 g de
ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
isopropilo-7-carboxílico. El aparato se inunda bien de ni-
30

1 trógeno y después se interrumpe 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 desprendimiento
5 de dióxido de carbono (borboteador de gas) y por cromato-
grafía en capa fina en gel de sílice, empleando benceno-
dioxano-ácido acético 90:10:1 como disolvente desarrollador.
Al cabo de 45 minutos la reacción es casi completa. Al ca-
bo de 1 hora se saca la vasija del baño de aceite y el con-
tenido del matraz de reacción se transfiere a un matraz de
10 fondo redondo con 500 ml de acetona. Se separa el disolven-
te a presión reducida y el residuo se purifica por cromato-
grafía en columna sobre 100 g de gel de sílice. Las frac-
ciones eluidas con hexano-benceno (70:30) y hexano-benceno
(50:50) dan 2,77 g de 1,2-dihidro-3H-pirrolol[1,2-a]pirrol-
15 1-carboxilato de isopropilo (X, R = H, R² = i-C₃H₇) en for-
ma de aceite, cuyas constantes físicas son idénticas a las
obtenidas en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 8

20 Se calienta a reflujo durante 30 minutos, en atmósfera
de argón, una solución de 204 mg de N,N-dimetil-1-metil-
pirrol-2-carboxamida en 10 ml de diclorometano anhidro con-
teniendo 307 mg de oxiclورو de fósforo. A esta solución
se agrega una solución de 193 mg de 1,2-dihidro-3H-pirrolol-
25 [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo en 15 ml de 1,2-
dicloroetano. La mezcla de reacción se calienta a reflujo
en atmósfera de argon durante 50 horas, se enfría a la tem-
peratura ambiente y se trata con una solución de 1,36 g de
acetato sódico en 15 ml de agua. La mezcla resultante se
30 calienta a reflujo durante 30 minutos más y después se en-
fría, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se ex-

1 trae con cloroformo. Las soluciones orgánicas combinadas se
lavan dos veces con 10 ml cada vez de solución saturada de
cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se
5 evaporan a sequedad a presión reducida. El residuo oleoso
se purifica por cromatografía en capa fina empleando aceta-
to de etilo-cloruro de metileno 3:97 como eluyente, para
dar 253 mg de 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo (XI, R = H,
R¹ = CH₃, R² = i-C₃H₇), un aceite amarillo pálido con las
10 siguientes constantes físicas:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 260-275 (hombro), 330 nm (ϵ 4790, 19.500).

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1600 cm⁻¹.

15 RMN $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,27 (d, 6H, J = 6 Hz), 2,50-3,10 (m,
2H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H, J_{AX} = 6 Hz, J_{BX} = 7 Hz,
H-1), 4,17-4,60 (m, 2H), 4,95 (septete, 1H, J = 6 Hz),
5,85-6,20 (m, 2H), 6,60-7,87 ppm (m, 3H).

Espectro de masas: m/e 300 (M⁺).

EJEMPLO 9

20 Una mezcla de 1,2 g de 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
1,1 g de carbonato potásico y 25 ml de una mezcla de meta-
nol-agua 4:1 se calienta a reflujo en atmósfera de nitró-
geno durante 30 minutos, se enfría y se evapora a seque-
25 dad. El residuo se recoge en 50 ml de agua y se extrae
tres veces con 10 ml de acetato de etilo. La solución acuosa
se acidula con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae
diez veces con 15 ml cada vez de acetato de etilo. Los ex-
tractos combinados se lavan con solución saturada de clo-
30 ruro sódico, se secan con sulfato sódico anhidro y se eva-

1 poran a sequedad a presión reducida. Por cristalización
del residuo en cloruro de metileno-éter-hexano se obtienen
636 mg de ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirro-
lo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico [(A), R = H, R¹ = CH₃], p.f.
5 161-161,5°C.

EJEMPLO 10

Siguiendo los métodos de los Ejemplos 6 ó 7, los res-
tantes compuestos obtenidos en el Ejemplo 5 se convierten
respectivamente en:

10 1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de me-
tilo,
1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de etilo
1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de pro-
pilo, y
15 1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de buti-
lo.

Por condensación de estos compuestos con N,N-dime-
til-1-metilpirrol-2-carboxamida, de acuerdo con el método
del Ejemplo 8, se obtienen respectivamente:

20 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de metilo,
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de etilo,
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-
25 1-carboxilato de propilo y
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrollo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de butilo.

EJEMPLO 11

30 Se repite el Ejemplo 8 empleando 1,5 equivalentes mo-
lares de:

1 N,N-dimetilpirrol-2-carboxamida,
N,N-dimetil-1-etilpirrol-2-carboxamida,
N,N-dimetil-1-propilpirrol-2-carboxamida y
N,N-dimetil-1-butilpirrol-2-carboxamida.

5 en lugar de N,N-dimetil-1-metilpirrol-2-carboxamida, obteniéndose así respectivamente:

5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo, p.f. 131,5-132,5°C,

10 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

15 Por hidrólisis del grupo éster isopropílico, siguiendo el método del Ejemplo 9, se obtienen los correspondientes ácidos libres, a saber:

ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, p.f. 217-218°C,

20 ácido 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y

25 ácido 5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 12

30 Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y un tubo desecador lleno de cloruro cálcico, se carga con 3,36 g de etanolamina enfriada en un baño de hielo a 0°C y se trata

1 gota a gota con agitación con 8,7 g de 1,3-acetona-dicarboxilato de dimetilo. Inmediatamente se forma 3-carbometoximetil-3-(2'-hidroxietil)aminoacrilato de metilo (III).
5 Una vez completada la adición, se retira el baño de hielo y se añaden 80 ml de acetonitrilo seco. Después la mezcla de reacción se trata gota a gota con 6,75 g de bromoacetaldehído en 20 ml de acetonitrilo y después se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. A continuación se separa el disolvente a presión reducida y se añaden al residuo 200 ml de metanol y 20 g de gel de sílice. Esta mezcla se evapora a sequedad a vacío y se introduce por la parte superior de una columna de 200 g de gel de sílice rellena en hexano, eluyendo la columna con mezclas de hexano-acetato de etilo. Las fracciones eluidas con hexano-acetato de etilo 1:1 dan N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo (IV, R = H), idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 13

20 A una solución de 6 ml de etanolamina en 5 ml de agua se añaden de una sola vez 1,74 g de 1,3-acetonadicarboxilato de dimetilo. La mezcla resultante se enfría rápidamente a -10°C y se trata gota a gota, a lo largo de 15 minutos con agitación, con 1,67 ml de 1-bromoacetona mientras se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura no superior a 40°C . Una vez completada la adición, la mezcla de reacción oscura se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente y después se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico-hielo, saturada de cloruro sódico sólido y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lava con agua

25

30

1 fría hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhi-
dro y se evapora a sequedad a presión reducida. Por cromato-
grafía del residuo en 30 g de gel de sílice, empleando hexa-
no-acetato de etilo 70:30 como eluyente, se obtienen 890 mg
5 de N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato
de metilo cristalino (IV, R = CH₃) que, por recristalización
en cloruro de metileno-hexano, funde a 78°C.

De forma similar, empleando 1-bromo-2-butanona, 1-bro-
mo-2-pentanona, 1-bromo-2-hexanona o los correspondientes
10 1-cloro-derivados en lugar de la 1-bromoacetona, se obtie-
nen respectivamente:

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

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

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

EJEMPLO 14

20 A una solución agitada de 7,7 g de N-(2-hidroxietil)-
3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo en 200 ml
de diclorometano seco, enfriada a 0°C, se añaden 4,24 ml de
trietilamina y 2,4 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mez-
cla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente du-
rante 15 minutos y después se diluye con agua. Se separa la
25 fase orgánica, se lava tres veces con 30 ml cada vez de
agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a
sequedad a presión reducida. Por cristalización del residuo
en metanol se obtienen 9,04 g de N-(2-mesiloxietil)-3-car-
bometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo (V, R = CH₃),
30 p.f. 81°C.

1 Una solución de 9,067 g de N-(2-mesiloxietil)-3-car-
bometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo en 250 ml de ace-
tonitrilo seco se trata con 20,23 g de yoduro sódico y la
mezcla resultante se calienta a reflujo durante 8 horas.
5 Después se evapora el disolvente a sequedad a presión redu-
cida y el residuo se recoge en 100 ml de diclorometano. La
solución orgánica se lava dos veces con 40 ml de agua, se
seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a
presión reducida. Por cristalización del residuo sólido en
10 hexano-éter se obtienen 9,13 g de N-(2-yodoetil)-3-carbome-
toxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo (VI, R = CH₃), p.f.
103°C.

EJEMPLO 15

15 A una suspensión agitada de 660 mg de hidruro sódico
en 250 ml de dimetilformamida seca, enfriada a 0°C y man-
tenida en atmósfera de nitrógeno, se añaden 9,13 g de N-
(2-yodoetil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de meti-
lo. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a la
temperatura ambiente y después se apaga con 250 ml de agua.
20 El producto se extrae tres veces con 100 ml de benceno y
los extractos combinados se lavan dos veces con 100 ml de
agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan
a sequedad a presión reducida. Por cromatografía del resi-
duo en 200 g de gel de sílice, empleando hexano-acetato de
25 etilo 70:30 como eluyente, se obtienen 4,56 g de 1,2-dihí-
dro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1,7-dicarboxilato de
dimetilo (VII, R = CH₃) que se recristaliza en éter-hexano
p.f. 71°C.

30 Una solución de 3,81 g de 1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo [1,2-a]pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo en

1 30 ml de metanol se trata con una solución de 8,96 g de hi
dróxido potásico en 15 ml de agua y la mezcla de reacción
se calienta a reflujo durante 8 horas. Después se separa
5 el metanol a vacío y la solución acuosa se enfría a 0°C
y se acidula con ácido clorhídrico al 20 %. El precipitado
formado se recoge por filtración, se lava con agua, se se-
ca en una estufa y se recristaliza en metanol, obteniéndose
10 así 2,55 g de ácido 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1,7-dicarboxílico (VIII, R = CH₃), p.f. 200-
230°C con descomposición.

EJEMPLO 16

15 Se enfría a -10°C una solución de 3,8 g de ácido
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo[1,2-a]pirrol-1,7-dicarbo-
xílico en 100 ml de isopropanol recién destilado y se sa-
tura de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después se retira el
baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante
3 horas a la temperatura ambiente y a continuación se eva-
20 pora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve
en 100 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos
veces con 100 ml de solución saturada de cloruro sódico,
se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a seque-
dad a presión reducida. Por cristalización del residuo en
acetona-agua se obtienen 3,74 g de 1,2-dihidro-6-metil-3H-
25 pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo-7-carbo-
xílico (IX, R = CH₃, R² = i-C₃H₇), p.f. 160°C.

30 Se calientan a 240° (alrededor de 1 hora) 8 g de áci-
do 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxila-
to de isopropilo-7-carboxílico en un aparato montado para
la destilación. Destila un aceite amarillo pálido a medi-
da que transcurre la descarboxilación, obteniéndose así

1 4,61 g de 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-
carboxilato de isopropilo (X, R = CH₃, R² = i-C₃H₇). Es-
ta sustancia es muy inestable al aire a la temperatura am-
5 etapa. Presenta las siguientes constantes físicas:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 226, 259 (hombro) nm (ϵ 4900, 2240).

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1717 cm⁻¹.

10 RMN $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,22 (d, 6H, J = 6 Hz; CH₃ del éster),
2,03 (s, 3H; CH₃ del anillo), 2,42-2,93 (m, 2H; CH₂), 3,55-
4,17 (m, 3H; NCH₂, CHCO), 4,92 (septete, 1H, J = 6 Hz; CH
del éster), 5,66 (s, 1H, H-3), 6,25 (s, 1H, H-5).

Espectro de masas: m/e I %

207 18 M⁺

15 120 100 M⁺ -CO₂CH(CH₃)₂

EJEMPLO 17

20 Siguiendo el método del Ejemplo 8, se condensa el
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato
de isopropilo con N,N-dimetil-1-metilpirrol-2-carboxamida
para producir 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-
3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo (XI,
R y R¹ = CH₃, R² = i-C₃H₇).

25 De forma similar pero empleando las N,N-dimetilpi-
rrrol-2-carboxamidas citadas en el Ejemplo 11 en lugar de
la N,N-dimetil-1-metilpirrol-2-carboxamida, se obtienen
respectivamente los siguientes compuestos:

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

30 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]-
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

1 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

5 EJEMPLO 18

Siguiendo los métodos de los Ejemplos 14, 15 y 16 pero empleando N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-étilpirrol-2-acetato de metilo, N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-propilpirrol-2-acetato de metilo y N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-butilpirrol-2-acetato de metilo como materiales de partida en lugar de N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de metilo, se obtienen respectivamente como productos finales:

15 1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo, y
1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

20 EJEMPLO 19

Siguiendo el método del Ejemplo 8, los compuestos obtenidos en el Ejemplo 18 se condensan con los reactivos N,N-dimetil-2-pirrolamida de los Ejemplos 8 y 11 para producir los correspondientes 5-pirroil-derivados.

25 Son representativos de los compuestos así obtenidos los siguientes:

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

30

- 1 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirroló [1,2-a]-
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirroló-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5 5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirroló-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirroló-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-
10 1-carboxilato de isopropilo.

EJEMPLO 20

Una solución de 500 mg de 5-(N-metil-2-pirroil)-
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato
de isopropilo en 15 ml de metanol se trata con una solu-
15 ción de 1,05 g de carbonato potásico en 8 ml de agua. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo en atmósfera de
nitrógeno durante 30 minutos, se enfría y se evapora a se-
quedad. El residuo se recoge en 10 ml de una solución acuo-
sa de ácido clorhídrico al 10 % y 50 ml de agua y la mezcla
20 resultante se extrae tres veces con 50 ml de acetato de
etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato mag-
nésico y se evaporan a sequedad a presión reducida para
dar ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxílico [(A), R y R¹ = CH₃].

25 De forma similar los restantes ésteres isopropíli-
cos obtenidos en el Ejemplo 17 y en los compuestos del
Ejemplo 19 se convierten en los correspondientes ácidos li-
bres, a saber:

30 ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirroló [1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico,

- 1 ácido 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
5 ácido 5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
10 ácido 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
15 ácido 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico y
20 ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 21

25 Una solución de 200 mg de ácido 5-(N-metil-2-pi-
rroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-car-
boxílico en 5 ml de cloruro de metileno se trata con un
exceso de diazometano etéreo y la mezcla de reacción se
mantiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Los
disolventes y el exceso de reactivos se separan a presión
30 reducida y el residuo se cristaliza en acetato de etilo/me-

1 tanol para dar 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de metilo.

5 Análogamente, pero empleando diazoetano y diazopropano en lugar de diazometano, se obtienen respectivamente 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de etilo y 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de propilo.

10 De forma similar, los restantes ácidos libres obtenidos en el Ejemplo 20 y los ácidos del Ejemplo 11 se convierten en los correspondientes ésteres metílicos, etílicos y propílicos.

EJEMPLO 22

15 Se satura de cloruro de hidrógeno una solución de 300 mg de ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxílico en 5 ml de alcohol isoamílico. Al cabo de 24 horas se separa el exceso de alcohol por destilación a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en alúmina para dar 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isoamilo.

20 Análogamente, se obtienen otros ésteres, v.g. pentílico, hexílico, octílico, nonílico, dodecílico y similares, del ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a]pirrol-1-carboxílico, empleando en lugar del alcohol isoamílico otros alcoholes como alcohol pentílico, hexílico, octílico, nonílico, dodecílico y similares.

25 Siguiendo el mismo método, se esterifican los ácidos libres obtenidos en los Ejemplos 11 y 20 con el alcohol apropiado, obteniendo así los correspondientes ésteres, por ejemplo:

30

- 1 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de pentilo,
5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de hexilo,
- 5 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de octilo,
5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de dodecilo,
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -
- 10 pirrol-1-carboxilato de isoamilo,
5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a] -
pirrol-1-carboxilato de nonilo,
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a] -
pirrol-1-carboxilato de isoamilo,
- 15 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo [1,2-a] -
pirrol-1-carboxilato de pentilo,
5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo -
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato de hexilo y
5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo -
20 [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de dodecilo.

EJEMPLO 23

A una solución de 300 mg de ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico en 5 ml de metanol se añade 1 equivalente molar de hidróxido sódico en forma de solución 0,1 N. Después se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge en 2 ml de metanol, seguido de precipitación con éter, para dar 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -

25 pirrol-1-carboxilato sódico que puede cristalizarse en acetato de etilo/hexano.

30

1 Análogamente se preparan otras sales, v.g. sales
amónicas y potásicas del ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-
dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxílico empleando
5 hidróxido amónico e hidróxido potásico en lugar de hidruro
sódico.

De forma similar, los ácidos 1,2-dihidro-3H-pirroló-
[1,2-a]pirrol-1-carboxílicos 5-sustituídos obtenidos en los
Ejemplos 11 y 20 pueden convertirse en las correspondien-
tes sales de sodio, potasio y amonio.

10 Son representativos de los compuestos así obteni-
dos los siguientes:

5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-car-
boxilato sódico,

15 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-
1-carboxilato sódico,

5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-
1-carboxilato potásico,

5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-
1-carboxilato amónico,

20 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-
1-carboxilato sódico,

5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirroló-
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato sódico,

25 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirroló [1,2-a]-
pirrol-1-carboxilato amónico,

5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirroló [1,2-a]pi-
rrol-1-carboxilato potásico,

1 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato sódico,
5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo-
[1,2-a]pirrol-1-carboxilato potásico, y
5 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-
1-carboxilato amónico.

EJEMPLO 24

10 A una solución de 175 mg de ácido 5-(N-metil-2-
pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxíli-
co en 5 ml de metanol se añade 1 equivalente molar de hi-
dróxido potásico, en forma de solución 0,1 N, dando así
una solución que contiene 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihí-
dro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato potásico. Una so-
lución de 40 mg de carbonato cálcico disueltos en la can-
15 tidad mínima de ácido clorhídrico 1 N necesaria para pro-
ducir la disolución del carbonato cálcico, se tampona con
100 mg de cloruro amónico sólido seguido de la adición de
5 ml de agua. La solución cálcica tamponada así obtenida
se agrega después a la solución de 5-(N-metil-2-pirroil)-
20 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato potási-
co y el precipitado que se forma se recoge por filtración,
se lava con agua y se seca al aire para dar 5-(N-metil-2-
pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxila-
to cálcico.

25 Análogamente, se prepara 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato magnésico
sustituyendo el carbonato cálcico por carbonato magnésico.

Análogamente, empleando los siguientes compuestos:
30 ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-
1-carboxílico,

- 1 ácido 5-(N-etil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico,
- ácido 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico,
- 5 ácido 5-(N-butil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico,
- ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
- 10 ácido 5-(N-propil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirro-
lo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico,
- en lugar de ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-
pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico, se obtienen las co-
rrespondientes sales cálcicas y magnésicas.

EJEMPLO 25

- 15 Una solución de 200 mg de ácido 5-(N-metil-2-pi-
rroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico
en 15 ml de benceno caliente se trata con 60 mg de isopro-
pilamina. La solución se deja enfriar a la temperatura am-
biente y el producto se separa por filtración, se lava con
- 20 éter y se seca para dar la sal de isopropilamina del áci-
do 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-
pirrol-1-carboxílico.

- 25 Análogamente, se preparan otras sales amínicas, v.g.
sales de dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina,
colina y cafeína del ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihi-
dro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico empleando cada
una de las aminas respectivas en lugar de la isopropil-
amina.

- 30 De forma similar, los ácidos libres obtenidos en
los Ejemplos 11 y 20 pueden convertirse en las correspon-

1 dientes sales de isopropilamina, dietilamina, etanolamina,
piperidina, trometamina, colina y cafeína.

EJEMPLO 26

5 Una solución de 770 mg de ácido 5-(N-metil-2-pi-
rroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico
en 10 ml de benceno se trata con 580 mg de dicitclohexil-
amina. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos
y el sólido que se forma se separa por filtración y se la-
va con éter anhidro para dar 965 mg de la sal de dicitclo-
10 hexilamina del ácido 5-(N-metil-2-pirrol)-1,2-dihidro-3H-
pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

De forma similar, los ácidos libres obtenidos en
los Ejemplos 11 y 20 pueden convertirse en las correspon-
dientes sales de dicitclohexilamina.

EJEMPLO 27

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
Acido 5-(2-pirrol)-1,2-di- hidro-3H-pirrol[1,2-a]pi- rrol-1-carboxílico	25
Almidón de maíz	20
20 Lactosa, secada por atomi- zación	153
Estearato magnésico	2

Los ingredientes anteriores se mezclan bien y se
prensan en tabletas individuales rayadas.

EJEMPLO 28

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
Acido 5-(N-metil-2-pirrol)- 1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]- pirrol-1-carboxílico	200
Almidón de maíz	50
Lactosa	145
30 Estearato magnésico	5

1 Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas individuales rayadas.

5 Los 200 mg del compuesto (dI) de la composición anterior se sustituyen por 100 mg de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 29

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
10	5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] - pirrol-1-carboxilato sódico	108
	Lactosa	15
	Almidón de maíz	25
	Estearato magnésico	2

15 Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 30

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
20	5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] - pirrol-1-carboxilato cálcico	115
	Lactosa	93
	Almidón de maíz	40
	Estearato magnésico	2

25 Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

EJEMPLO 31

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
30	5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] - pirrol-1-carboxilato de iso propilamonio	245
	Almidón de maíz	75
	Lactosa	175
	Estearato magnésico	5

1 Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente,
y se comprimen en tabletas individuales rayadas.

EJEMPLO 32

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
5	5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxilato de iso propilo	25
	Lactosa	125

Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura del nº 1.

10

EJEMPLO 33

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
	Acido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxílico	300
15	Sacarosa	300

Los ingredientes anteriores se mezclan bien y se transforman en tabletas individuales rayadas, administrándose una tableta cada 3 ó 4 horas.

EJEMPLO 34

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
20	5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxilato de isoamilo	254
	Almidón de maíz	50
	Lactosa	190
25	Estearato magnésico	6

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas individuales rayadas.

30

1

EJEMPLO 35

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
Acido 5-(N-metil-2-pirroil)- 1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] - pirrol-1-carboxílico	100
5 Lactosa	148
Dextrosa	2

Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

10

Los 100 mg del compuesto (dl) de la composición anterior se sustituyen por 50 mg de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 36

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2- dihidro-3H-pirroló [1,2-a] - pirrol-1-carboxilato de me tilo	158
Lactosa	92

Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

20

EJEMPLO 37

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-di hidro-3H-pirroló [1,2-a] pirröl- 1-carboxilato de isoamilo	127
Lactosa	91
Almidón de maíz	25
25 Estearato magnésico	2
Gelatina	5

Se mezclan los ingredientes anteriores y se comprimen en tabletas individuales.

30

1

EJEMPLO 38

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxilato cálcico	230
Almidón de maíz (pasta)	40
Almidón de maíz	50
Estearato magnésico	2
Lactosa	178

5

10

Los ingredientes anteriores se mezclan bien y se comprimen en tabletas individuales rayadas.

EJEMPLO 39

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxilato sódico	217
Almidón de maíz	50
Estearato magnésico	2
Gelatina	226
Lactosa	5

18

20

Los ingredientes anteriores se mezclan íntimamente y se comprimen en tabletas individuales rayadas.

EJEMPLO 40

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]-pirrol-1-carboxilato de iso propilamonio	122
Almidón de maíz	30
Lactosa	98

28

30

Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

1

EJEMPLO 41

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mg</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]-pirrol-1-carboxilato de isoamilo	32
Lactosa	101
Almidón de maíz	15
Estearato magnésico	2

5

Se mezclan los ingredientes anteriores y se introducen en una cápsula de gelatina dura.

10

EJEMPLO 42

Se prepara una composición inyectable tamponada a pH 7, de la siguiente composición:

15

Acido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico	0,2 g
Tampón de K_2HPO_4 (solución 0,4 M)	2 ml
KOH (1N)	c.s. hasta pH 7
Agua (destilada estéril)	c.s. hasta 20 ml

20

Los 0,2 g del compuesto (dl) de la composición anterior se sustituyen por 0,1 g de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLO 43

Se prepara un supositorio de un peso total de 2,8 g con la siguiente composición:

25

Acido 5-(N-2-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico	25 mg
Witepsol H-15 (triglicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, producto de Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y.)	el resto

30

Los 25 mg del compuesto (dl) de la composición anterior se sustituyen por 12,5 mg de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-a]pirrol-1-carboxí-

1 lico.

EJEMPLO 44

Se prepara una suspensión oral para uso pediátrico, con la siguiente composición:

5	Acido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico	0,1	g
	Acido fumárico	0,5	g
	Cloruro sódico	2,0	g
	Metilparaben	0,1	g
	Azúcar granulado	25,5	g
10	Sorbitol (solución al 70 %)	12,85	g
	Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0	g
	Aromatizante	0,035	ml
	Colorantes	0,5	mg
15	Agua destilada, c.s. hasta	100	ml

Los 0,1 g del compuesto (dl) de la composición anterior se sustituyen por 0,05 g de ácido (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

EJEMPLOS 45 Y 46

20 Se preparan aderezos en polvo para uso veterinario, con las siguientes composiciones:

	<u>Ej. 45</u>	<u>Ej. 46</u>
5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico	0,1 g	1,2 g
25 Sacarosa	5,7 g	3,7 g
Polivinilpirrolidona	0,3 g	0,3 g

Los 0,1 g del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 45 se sustituyen por 0,05 g de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

30

1 Los 1,2 g del compuesto (dl) de la composición del Ejemplo 46 se sustituyen por 0,6 g de ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

5 EJEMPLO 47

Datos biológicos

A. Ensayo de analgesia en ratones (anti-convulsivo)

10 Protocolo: El material de ensayo se administra por vía oral mediante purga, en un vehículo acuoso en el tiempo 0 a unos ratones macho de 18-20 g, de la variedad Swiss-Webster. Veinte minutos más tarde se inyectan intraperitonealmente 0,25 ml de una solución al 0,02 % de fenilquinona. Esta solución induce convulsiones. Después se observan los animales durante los 10 minutos siguientes para detectar la aparición de convulsiones.

15 Punto final: El número total de ratones que experimenta convulsiones y el número medio de convulsiones por ratón.

20 Utilizando el protocolo anterior se determina que el ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolol[1,2-a]pirrol-1-carboxílico tiene una actividad analgésica 120 veces mayor que la de la aspirina.

B. Toxicidad aguda oral en ratones (DL₅₀)

25 Protocolo: El material de ensayo se suspende en un vehículo acuoso suspensor de carboximetilcelulosa. Las concentraciones se ajustan de manera que puedan administrarse las dosis en volúmenes de 10 ml/kg de peso corporal. Se utilizan seis grupos de ratones (constituídos por seis ratones macho Swiss-Webster en cada grupo). Se administra a los ratones una sola dosis oral, mediante un tubo estomacal,

30

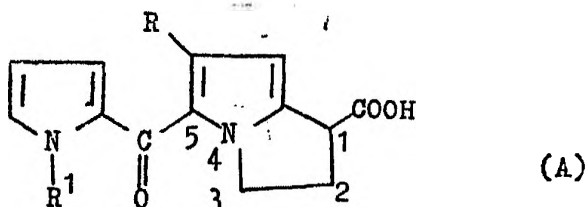
1 por kilogramo de peso corporal, de 75 mg, 150 mg, 300 mg,
600 mg ó 1200 mg de ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico. (El sexto grupo se emplea como control). Después de la administración,
5 los ratones se someten a observación durante un periodo de tres semanas.

Empleando el protocolo anterior, la DL₅₀ oral aguda del ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico es aproximadamente de 900 mg/kg.
10

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

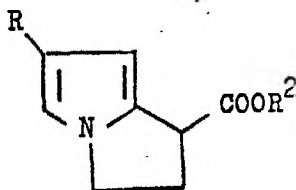
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos pirrol-1-carboxílicos de fórmula:
15



20 y los isómeros individuales (l)-ácido y (d)-ácido del mismo, así como sus sales y ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R y R¹ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, cuyo procedimiento se caracteriza porque
25 consiste en:

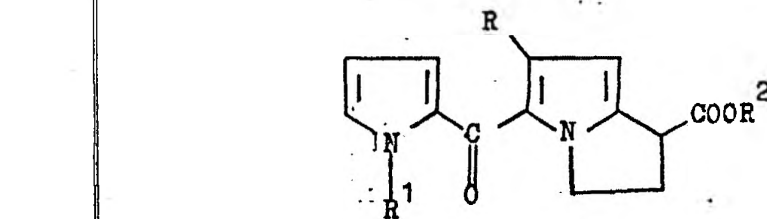
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



1 donde R es el definido anteriormente y R² es un grupo al-
quilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, con una amida
de fórmula



10 donde R es el definido anteriormente, formando así el co-
rrespondiente compuesto de condensación de fórmula:



20 donde R, R¹ y R² son los definidos anteriormente y si se
desea

b) someter a reacción de hidrólisis un grupo és-
ter alquílico para dar los correspondientes ácidos libres.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción de condensación de la etapa a) se reali-
za en presencia de oxicloriguro de fósforo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la amida de la etapa a) es la N,N-dimetil-pirrol-2-
carboxamida.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la amida de la etapa a) es N,N-dimetil-1-metilpirrol
-2-carboxamida.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es hidrógeno.

1 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es metilo.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde R¹ es hidrógeno y, por tanto, el nombre del compues-
to obtenido es ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

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

15 9. Un procedimiento según la reivindicación 5, don-
de R¹ es metilo y, por tanto, el nombre del compuesto obte-
nido es ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

20 10. Un procedimiento según la reivindicación 9,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5-(N-metil-2-pi-
rroil)-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato
de isopropilo.

25 11. Un procedimiento según la reivindicación 6,
donde R¹ es hidrógeno y, por tanto, el nombre del compuesto
obtenido es: ácido 5-(2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-
3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

30 12. Un procedimiento según la reivindicación 11,
donde el nombre del compuesto obtenido es: 5-(2-pirroil)-
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxila-
to de isopropilo.

35 13. Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde R¹ es metilo y, por tanto, el nombre del compuesto
obtenido es: ácido 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-me-
til-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

1 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde el nombre del compuesto obtenido es: 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirroló \int 1,2-a \int pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

5 15. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la sal de los compuestos de fórmula (A) es la sal sódica, potásica o cálcica.

10 16. Un procedimiento según la reivindicación 15, donde R es hidrógeno y R¹ es metilo y, por tanto, el nombre del compuesto obtenido es: 5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló \int 1,2-a \int pirrol-1-carboxilato sódico.

 17. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el isómero del compuesto de fórmula (A) es el (1)-ácido.

15 18. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde R es hidrógeno y R¹ es metilo y, por tanto, el nombre del compuesto obtenido es: ácido (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló \int 1,2-a \int pirrol-1-carboxílico.

20 19. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la sal del compuesto de fórmula (A) es una sal sódica, potásica o cálcica de un isómero (1)-ácido de Fórmula (A).

25 20. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde R es hidrógeno y R¹ es metilo y, por tanto, el nombre del compuesto obtenido es: (1)-5-(N-metil-2-pirroil)-1,2-dihidro-3H-pirroló \int 1,2-a \int pirrol-1-carboxilato sódico.

30 21. 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
ACIDOS PIRROL-1-CARBOXILICOS.

1

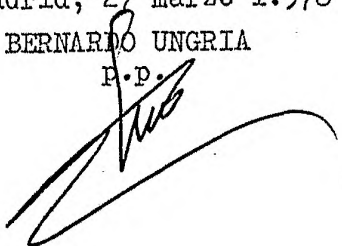
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y nueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 27 marzo 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30