



ESPAÑA

ES	11 12	NUMERO 470214	13 AI
		FECHA DE PRESENTACION 24 mayo 1.978	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
704.909	14 julio 1.976	Estados Unidos.
771.286	23 febrero 1.977	Estados Unidos.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COTD / A61K	460.706 del 13.7.1977
64 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 EE.UU.		
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

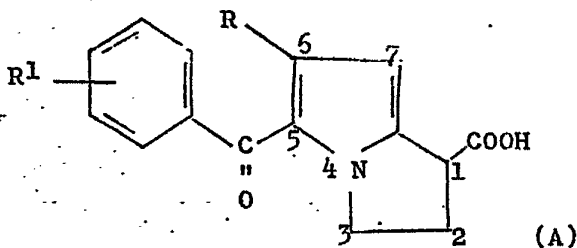
1

La presente invención se refiere al método para preparar ciertos nuevos derivados de ácidos pirrol-1-carboxílicos.

5

Más particularmente, esta invención se refiere a nuevos 5-aróil derivados de ácidos 1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1-carboxílicos representados por la fórmula:

10



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 R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, cloro, flúor o bromo, estando la sustitución R¹ en las posiciones orto, meta o para del grupo aroilo, al método para la producción de los mismos y a nuevos intermediarios obtenidos por ese método.

20

25

30

Los compuestos de la presente invención según se describe antes y con más amplitud después, exceptuando los isómeros ácidos (d) y derivados de los mismos, exhiben actividades anti-inflamatoria, analgésica y antipirética y son por lo tanto útiles

1 en el tratamiento de inflamación, dolor y/o pirexia en mamíferos, según se describe aquí con mayor detalle. 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, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina,

20

25

30

1 colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metil-
glucamina; teobromina, purinas, piperacina, piperi-
dina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas y las
5 semejantes. Bases orgánicas no tóxicas, particularmente
preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolami-
na, piperidina, trometamina, dicitclohexilamina, coli-
na y cafeína.

10 Los nuevos compuestos de Fórmulas (A) y
(XI) 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.

15 Cuando los nuevos compuestos de esta in-
vención se usan para producir una respuesta fisioló-
gica (v.g., actividad anti-inflamatoria, analgésica
o anti-pirética), es decir, que van a usarse como me-
dicamentos, un subgrupo preferido es aquel de los
20 compuestos de Fórmula (A), sus isómeros ácidos (l) y
los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de
los mismos.

25 Un subgrupo adicional para compuestos que
van a usarse como medicamentos son los compuestos de
Fórmula (A) sus isómeros ácidos (l) de Fórmula (A) y
los ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de
los mismos, donde tanto R como R¹ son hidrógeno.

30 Los isómeros ácidos (d) de Fórmula (A) y
los ésteres y sales de los mismos, farmacéuticamente
aceptables, son útiles como intermediarios para la
preparación de los ácidos (dl) de Fórmula (A), según

1

se describe después con más amplitud.

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

5

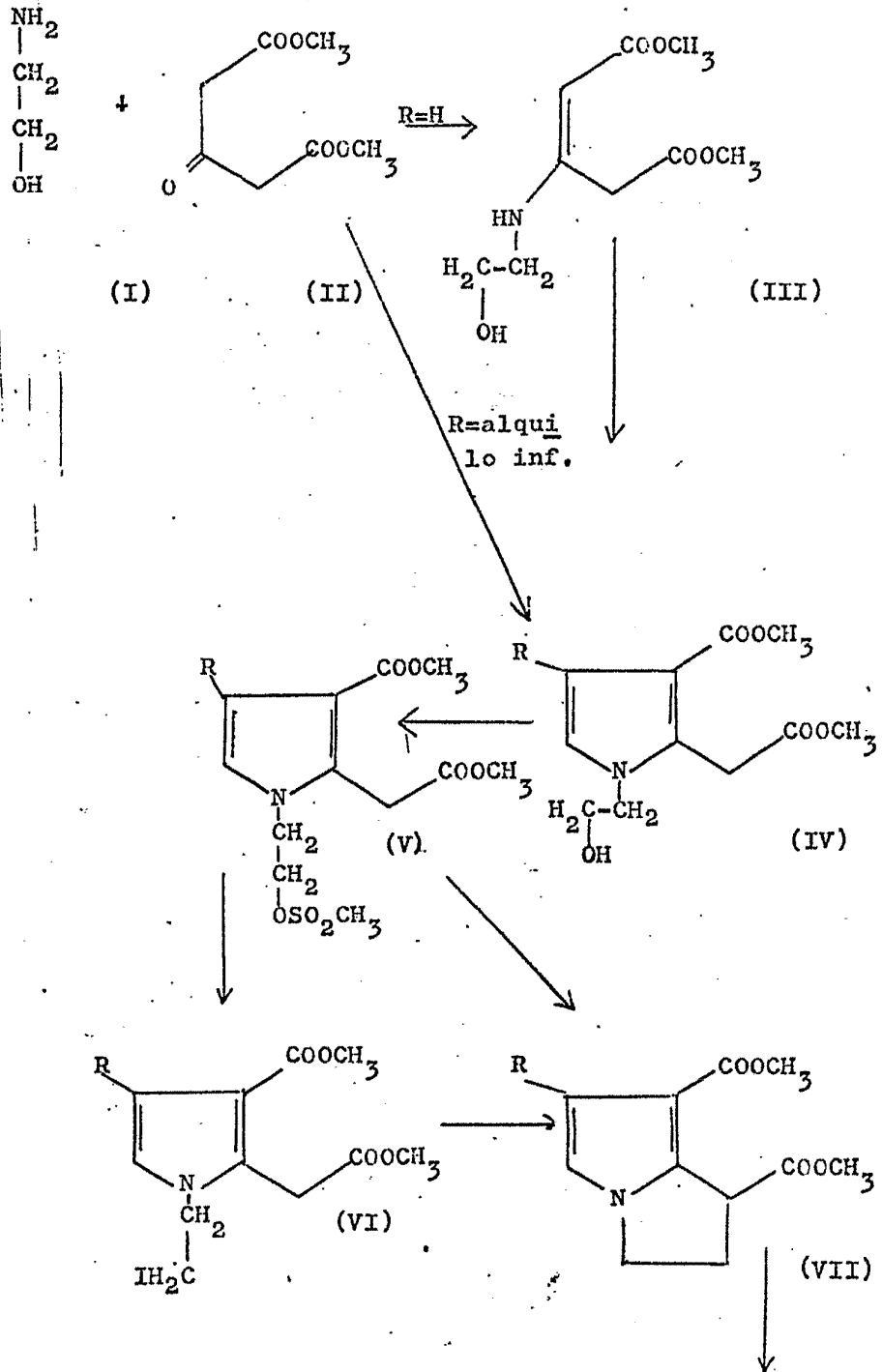
10

15

20

25

30



1

5

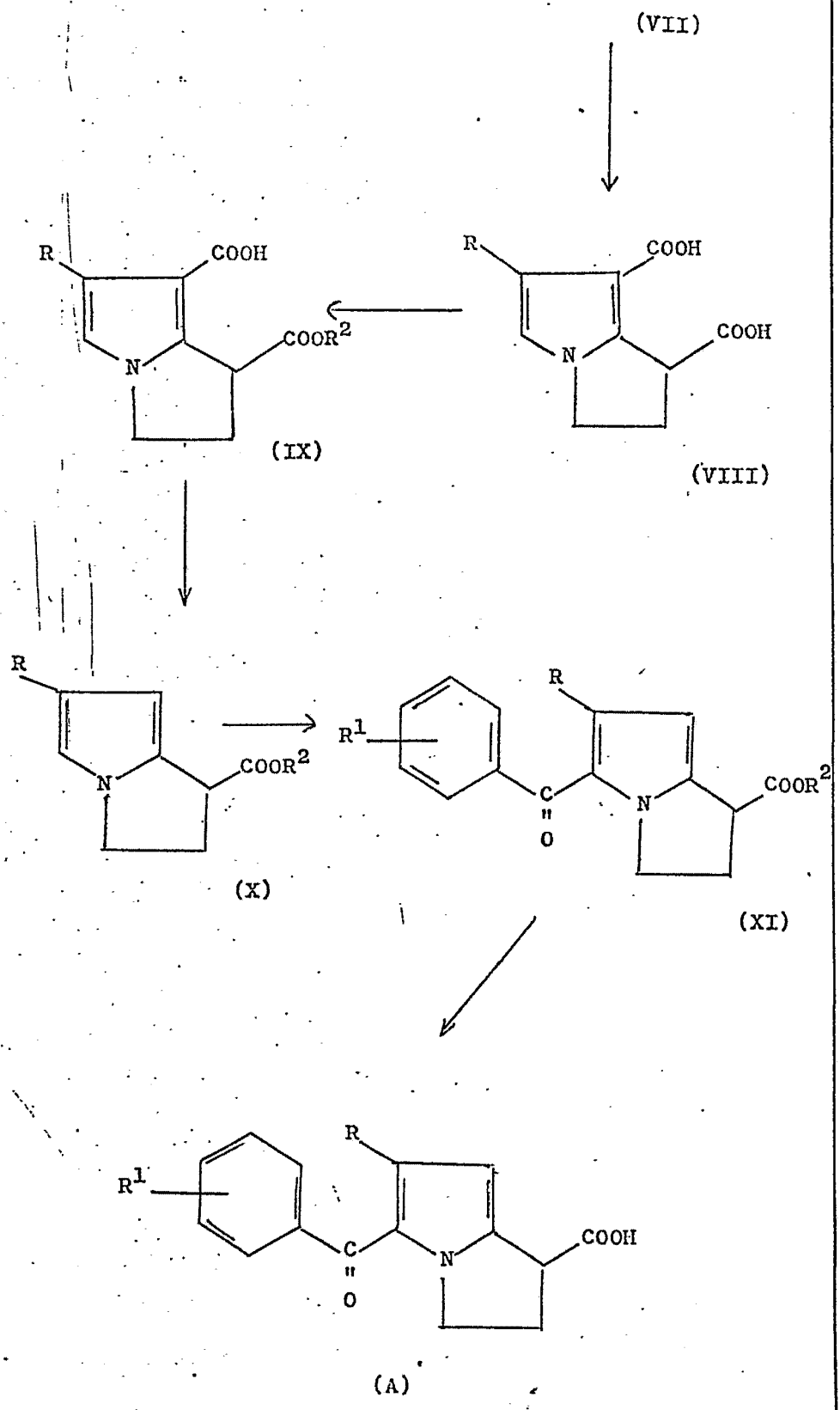
10

15

20

25

30

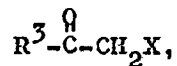


1 donde R y R¹ tienen el significado indicado anteriormente y R² es un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, v.g., metilo, etilo, isopropilo o n-butilo.

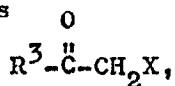
5 Al practicar el proceso bosquejado anteriormente, para la preparación del compuesto de Fórmula (IV) donde R es hidrógeno, se hacen reaccionar cantidades equimolares de etanolamina (I) y 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (II), a una temperatura de aproximadamente 0^o a aproximadamente la temperatura 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 40^o a 100^oC 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, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 10 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- 15 (cloro)-acetaldehído son compuestos conocidos, o pueden obtenerse por pirólisis de los correspondientes dietilacetales en presencia de ácido oxálico dihidratado.

20 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 car- 25 30

1. bono, 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



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 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-pirrolo [1,2-a] pirrol-
5 1,7-dicarboxilato de dimetilo y los derivados 6-al-
quil sustituidos del mismo (VII). Esta ciclización
se efectúa bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo
atmósfera de argón o nitrógeno, a temperaturas del
orden de 15^o a 40^oC 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, a aproximadamente de -10^oC a la tem-
peratura ambiente, por aproximadamente de 30 minu-
tos 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 acuoso,
25 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-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxílico y sus deri-
30 vados 6-alquílicos. La hidrólisis se lleva a cabo

1

usando de preferencia 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 alifático inferior, v.g., metanol, etanol, isopropanol, n-butanol y los semejantes, en presencia de cloruro de hidrógeno, para producir el correspondiente ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato-7-carboxílico de Fórmula (IX). La reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0° a 50°C, por aproximadamente de 1 a 4 horas.

10

15

20

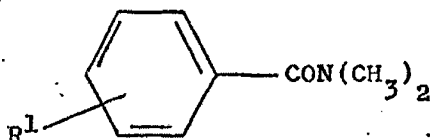
25

30

La decarboxilación de los compuestos mono-esterificados (IX) a los correspondientes compuestos de Fórmula (X), los intermediarios clave en el proceso para obtener los compuestos de la presente invención, se logra por calentamiento del compuesto (IX) a una temperatura elevada, del orden de aproximadamente 230° a aproximadamente 280°C, por un período de tiempo suficiente para completar la reacción. El curso de la reacción puede seguirse por la proporción de la evolución de dióxido de carbono y por análisis cromatográfico en placa delgada, (t.l.c.), siendo generalmente completa la decarboxilación dentro de aproximadamente 45 a 90 minutos. El producto de la reacción, a saber, 1,2-dihidro-3H-pirrolol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de alquilo y los 6-alquil derivados del mismo (X), se puede purificar por técnicas 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 la fórmula



10 donde R¹ tiene el significado indicado anteriormente, produce el correspondiente 1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de alquilo 5-aroil sustituido (XI). Esta reacción se efectúa en un solvente orgánico aprótico inerte y en presencia de oxiclورو de fósforo, a temperatura de reflujo por

15 aproximadamente 1 a aproximadamente 175 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 oxiclورو de fósforo se pueden usar otros cloruros de ácido tales como fosgeno o cloruro de oxalilo.

20

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 5 equivalentes molares de la amida deseada y oxiclورو de fósforo en el mismo solvente, refluja la mezcla reaccionante así obtenida por aproximadamente 6 a 72 horas, bajo atmósfera de argón y después de esto agregándole

25

30 aproximadamente de 3 a 10 equivalentes molares de

1 acetato de sodio, seguido de un período adicional de
reflujo por aproximadamente 4 a aproximadamente 6 ho-
ras.

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 tetrahidrofuran.
El solvente preferido es el 1,2-dicloroetano.

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

- N,N-dimetil-benzamida,
- N,N-dimetil-o-toluamida,
- N,N-dimetil-m-toluamida,
- N,N-dimetil-p-toluamida,
- 15 N,N-dimetil-p-etil-benzamida,
- N,N-dimetil-o-propil-benzamida,
- N,N-dimetil-m-butil-benzamida,
- N,N-dimetil-o-metoxi-benzamida,
- N,N-dimetil-m-metoxi-benzamida,
- 20 N,N-dimetil-p-etoxi-benzamida,
- N,N-dimetil-p-isopropoxi-benzamida,
- N,N-dimetil-o-cloro-benzamida,
- N,N-dimetil-m-cloro-benzamida,
- N,N-dimetil-p-cloro-benzamida,
- 25 N,N-dimetil-o-fluoro-benzamida,
- N,N-dimetil-p-fluoro-benzamida,
- N,N-dimetil-m-bromo-benzamida y
- N,N-dimetil-p-bromo-benzamida.

30 Estas amidas son compuestos conocidos, comercialmente disponibles, o se pueden preparar en

1 forma convencional a partir de los correspondientes
ácidos, es decir, por conversión en los cloruros de
ácido seguido de tratamiento con dimetilamina.

5 Por hidrólisis alcalina del grupo éster al-
quílico en un compuesto de Fórmulas (XI) se obtienen
los correspondientes ácidos libres de Fórmula (A).
Esta hidrólisis se efectúa en forma convencional,
con un hidróxido o carbonato de metal alcalino, v.g.,
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato
10 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 15
minutos a 2 horas, bajo una atmósfera inerte. En
15 las representaciones preferidas esta hidrólisis se
efectúa con carbonato de potasio metanólico acuoso,
a temperatura de reflujo, por aproximadamente 30 mi-
nutos.

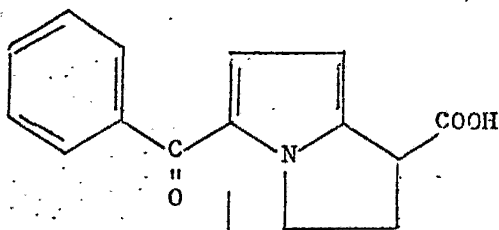
20 Los compuestos de Fórmula (A) pueden resol-
verse de acuerdo con los métodos conocidos en la ma-
teria para obtener sus correspondientes isómeros in-
dividuales.

25 Los isómeros ácidos (l) y los isómeros áci-
dos (d) de los compuestos de Fórmula (A) pueden obte-
nerse aplicando la técnica conocida de cromatografía
líquida de alta presión (HPLC) a los ésteres α -fene-
til diastereoisoméricos de los compuestos de Fórmu-
la (A), seguido de hidrólisis ácida. Así, por ejem-
plo, los compuestos de Fórmula (A), donde R y R¹ son
30 ambos hidrógeno, pueden someterse a tratamiento adi-

1

cional de acuerdo con el diagrama siguiente:

5



(A¹)

varios
pasos

10

Mezcla de $\left\{ \begin{array}{l} (A^1)\text{-éster (1)-}d\text{-fenetílico del isómero} \\ \text{ácido (1)} \\ (A^1)\text{ éster (1)-}d\text{-fenetílico del isómero} \\ \text{ácido (d)} \end{array} \right\}$

15

separar
usando
HPLC

20

(A¹) éster (1)-fenetílico del isómero
ácido (1)

25

(A¹)-éster (1)-fenetílico
del isómero ácido (d)

30

(A¹)-isómero ácido (1) (A¹)-isómero ácido (d)

1 Una descripción más detallada de este procedimiento se establece en el Ejemplo 12B posterior.

5 Los ácidos libres de Fórmula (A) 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 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.

10 Los isómeros ácidos (1), se pueden convertir en sus ésteres alquílicos por los métodos (b) y (c) anteriores.

15 Las sales derivadas de los compuestos de Fórmula (A) 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-dietil-aminoetanol, tro-
20 metamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de
25 poliamina, etc.
30

1 La reacción se efectúa en agua, sola o en combinación
con un solvente orgánico inerte, miscible con agua,
a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximada-
mente 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente.
5 Solventes orgánicos inertes miscibles con agua, tí-
picos, incluyen metanol, etanol, isopropanol, buta-
nol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. La rela-
ción molar de los compuestos de Fórmula (A) o sus
isómeros ácidos (1) a base usada se selecciona para
10 proporcionar la relación deseada para cualquier sal
particular. Para preparar, por ejemplo, las sales
de calcio o de magnesio de los compuestos de Fórmu-
la (A) o sus isómeros ácidos (1), el ácido libre de
partida puede tratarse con por lo menos medio equi-
valente molar de la base farmacéuticamente aceptable
15 para dar una sal neutra. Cuando se preparan las sa-
les de aluminio de los compuestos de Fórmula (A) o
los isómeros ácidos (1) de los mismos, se emplea por
lo menos un tercio de equivalente molar de la base
20 farmacéuticamente aceptable si se desea un producto
de sal neutra.

En el procedimiento preferido, las sales
de calcio y de magnesio de los compuestos de Fórmula
(A) y sus isómeros ácidos (1), pueden prepararse
25 tratando las correspondientes sales de sodio o pota-
sio de los mismos con por lo menos medio equivalente
molar de cloruro de calcio o cloruro de magnesio,
respectivamente, en una solución acuosa, sola o en
combinación con un solvente orgánico inerte, misci-
30 ble con agua, a una temperatura de aproximadamente

1 20^o a aproximadamente 100^oC. Preferiblemente, las
sales de aluminio de los compuestos presentes pueden
prepararse tratando los correspondientes ácidos li-
bres con por lo menos un tercio de equivalente molar
5 de un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido de
aluminio, tripropóxido de aluminio, etc., en un sol-
vente hidrocarbonado, tal como benceno, xileno, ci-
clohexano y los semejantes, a una temperatura de
aproximadamente 20^o a aproximadamente 115^oC. Se
10 pueden usar procedimientos similares para preparar
sales de bases inorgánicas que no son suficiente-
mente solubles para fácil reacción.

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

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, farmacéuticamente aceptables, de
30 acuerdo con los métodos descritos para la conversión

1 de los isómeros ácidos (1) en sus ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de Fórmula (A), sus isómeros ácidos (1) 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 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 pirexia acoplados con inflamación, los compuestos presentes son útiles para el alivio de estos padecimientos así como la inflamación.

20 La administración de los compuestos activos de Fórmula (A) 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 pirexia, o la profilaxis de los mismos. Así, la administración puede ser por ejemplo, 25 oral, parenteral o tópica, en forma de dosis sólida, 30

1 semisólida o líquida, tal como, por ejemplo, tabletas,
5 supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, soluciones,
suspensiones, emulsiones, cremas, lociones, ungüentos
o lo semejante, preferiblemente en formas adecuadas
de dosis unitarias para simple administración de do-
sis precisas. Las composiciones incluirán un vehícu-
lo o excipiente farmacéutico convencional y un com-
puesto activo de Fórmula (A), o sus isómeros ácidos
10 (1) y las sales y ésteres no tóxicos, farmacéuticamen-
te aceptables de los mismos y pueden incluir además
otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos,
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 aflig-
ción. Generalmente, se usa una dosis diaria de apro-
ximadamente 25 mg. a 500 mg. del compuesto activo de
Fórmula (A) o sus isómeros ácidos (1) y los ésteres
20 y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
La mayoría de los padecimientos responde al trata-
miento que comprende un nivel de dosis del orden de
0,5 mg. a 6 mg. por kilogramo de peso corporal por
día. Para dicha administración oral se forma una com-
25 posición no tóxica, farmacéuticamente aceptable me-
diante la incorporación de cualquiera de los exci-
pientes empleados normalmente, tales como por ejem-
plo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa,
almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica,
30 talco, celulosa, glucosa, gelatina, sucrosa, carbonato

1 de magnesio y los semejantes. Dichas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de acción prolongada y lo semejante.

5 Los compuestos activos de Fórmula (A) o los isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse en forma de supositorios, usando como vehículo, por ejemplo, polialquilenglicoles, v. g., polipropilenglicol. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. de un compuesto activo, como se describe anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales, en un vehículo
10 tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y los semejantes, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse puede contener también menores cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes reguladores de pH y los semejantes, tal como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc.

25 Métodos efectivos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para aquellos peritos en la materia, por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 14th. Edition, 1970. La composición que va a administrarse
30

1 contendrá, en cualquier caso, una cantidad del (o los)
compuesto(s) activo(s) en una cantidad farmacéutica-
mente efectiva para aliviar el padecimiento particu-
lar que está siendo tratado, de acuerdo con las téc-
5 nicas de esta invención.

Los compuestos de Fórmula (A) y los isóme-
ros ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos,
farmacéuticamente aceptables de los mismos, descritos
anteriormente, son también relajantes de los músculos
10 lisos uterinos y por lo tanto son útiles como agentes
para el mantenimiento del embarazo en mamíferos preña-
dos, para beneficio de la madre y/o el feto, hasta
que se considera que la terminación del embarazo, des-
de un punto de vista médico, es favorable o más favo-
15 rable para la madre y/o el feto. Debe comprenderse,
sin embargo, que en ciertos casos, por ejemplo, cuan-
do la labor de parto ha empezado (es decir, la madre
está experimentando contracciones uterinas, especial-
mente cerca del término completo), esa administración
20 de los compuestos aquí descritos puede no mantener
el estado de preñez por un período de tiempo indefi-
nido. Más bien en dichos casos, la gestación estará,
con más probabilidad, ligeramente "prolongada", un
factor que puede ser ventajoso ya sea para la madre
25 y/o el feto.

En particular, los compuestos de Fórmula (A)
y sus isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales no
tóxicos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
se usan como agentes para diferir la iniciación de,
30 o para posponer el parto. Según se usa en esta soli-

1 citud, la frase "para diferir la iniciación del parto"
pretende cubrir aquel retardo en el parto causado por
la administración de los compuestos de Fórmula (A) o
sus isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales no tó-
5 xicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, en
cualquier momento antes de que hayan empezado las con-
tracciones musculares uterinas. Así, se pretende que
la frase antes mencionada cubra la prevención antici-
pada de aborto en el embarazo (es decir, antes de que
10 el feto sea "viable") así como también el retardo del
parto prematuro, un término que algunas veces se usa
con respecto a aquella labor prematura experimentada
al final del embarazo, cuando se considera que el fe-
to es "viable". En cualquier caso, los agentes se
15 administran como agentes profilácticos cuando dicha
administración tiende a prevenir la iniciación del
parto. Esta administración es particularmente útil
en el tratamiento de mujeres que tienen una historia
de abortos espontáneos, abortos del 4º al 6º mes de
20 embarazo o nacimientos prematuros (i.e., nacimientos
antes de alcanzar el término completo.). Dicha ad-
ministración es también útil donde hay indicaciones
clínicas de que el embarazo debe terminarse antes del
tiempo que se considera favorable para la madre y/o
25 el feto.

 Con respecto a los animales, este tratamien-
to puede también utilizarse para sincronizar el naci-
miento en un grupo de animales preñados para que ocu-
rra aproximadamente o al mismo tiempo, o aproximada-
mente en un tiempo y/o lugar deseado y entonces los
30

1 nacimientos puedan manejarse con mayor facilidad.

5 Como se usa en esta solicitud, la frase "posposición o retardo del parto" se aplica para abarcar aquel retardo en el parto causado por la administración de los compuestos de Fórmula (A), o sus isómeros ácidos (1) y los ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, después de haber empezado las contracciones musculares del útero. La condición de la paciente, incluyendo el tiempo dentro del período de gestación cuando las contracciones han empezado, la severidad de las contracciones y por cuanto tiempo han tenido lugar, 10 afectarán los resultados logrados con la administración de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, el efecto puede ser para reducir la intensidad y/o la duración de las contracciones (el hecho real de ser "prolongado" el parto), o parar totalmente las contracciones. En cualquier caso, el efecto 15 prolongará el período de gestación aunque, dependiendo de las condiciones de la paciente como se describe anteriormente, el efecto puede ser ligero o, bajo circunstancias adecuadas, algunas veces mayor. Tal administración puede prevenir el aborto espontáneo, hacer que el nacimiento se logre más fácilmente y/o 20 menos doloroso para la madre, u ocurrir en un tiempo y/o lugar más apropiado.

25 En todos los casos, la administración de los compuestos de Fórmula (A) o sus isómeros ácidos (1), y los ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, para los efectos aquí 30

1 establecidos, debe concordar con las mejores y/o
aceptadas prácticas médicas (o veterinarias) para
que la madre y el feto obtengan los máximos bene-
5 ficios. Por ejemplo, la administración no debe
continuarse pasado el término final porque el feto
muere en el útero.

Al practicar los métodos de la presente
invención, una cantidad terapéuticamente efectiva
de los compuestos de Fórmula (A), o sus isómeros
10 ácidos (1), y los ésteres y sales no tóxicos, far-
macéuticamente aceptables de los mismos, o una com-
posición farmacéutica conteniéndolos, se administra
al mamífero, hembra preñada, vía cualquiera de los
métodos conocidos usuales y aceptables en la mate-
15 ria. El compuesto puede administrarse ya sea solo
o en combinación con otro compuesto o compuestos,
como se definió anteriormente, u otros agentes far-
macéuticos, vehículos, adyuvantes, etc. Dicho com-
puesto o compuestos o composiciones pueden adminis-
trarse oral o parenteralmente en dosificaciones en
20 forma sólida o semi-sólida o líquida. Típicamente,
la administración es mediante una composición far-
macéutica conteniendo el compuesto farmacéuticamente
activo y uno o más vehículos o adyuvantes farmacéu-
25 ticos.

La composición farmacéutica administrable
puede tomar la forma de tabletas orales, vaginales
o uterinas o supositorios, píldoras, cápsulas, so-
luciones líquidas, suspensiones o lo semejante, pre-
30 feriblemente en formas de dosificaciones unitarias

1 adecuadas para administración simple de dosis preci-
sas. Los vehículos sólidos no-tóxicos convencionales
incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de
5 manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sa-
carina sódica, talco, celulosa, glucosa, gelatina,
sucrosa, carbonato de magnesio y los semejantes. El
compuesto activo, como se definió anteriormente, se
puede formular en supositorios usando como vehículo,
por ejemplo, polialquilenglicoles, como polipropilen-
10 glicol. Las composiciones líquidas farmacéuticamente
administrables se pueden preparar, por ejemplo, por
disolución, dispersión, etc., de un compuesto activo,
como se definió anteriormente, y adyuvantes farmacéu-
ticos opcionales, en un vehículo tal como, por ejem-
15 plo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol,
etanol y los semejantes, para formar así una solu-
ción o suspensión. Si se desea, la composición far-
macéutica que va a administrarse puede también con-
tener cantidades menores de sustancias auxiliares no-
20 tóxicas tales como agentes humectantes o emulsifi-
cantes, agentes reguladores de pH y los semejantes,
por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sor-
bitán, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos
presentes para preparar dichas formas de dosifica-
25 ción son conocidos o serán evidentes para aquellos
peritos en esta materia; por ejemplo, ver Remington's
Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company,
Easton, Pennsylvania, 14th Edition, 1970. La com-
posición o formulación para administrarse contendrá
30 en cualquier caso, una cantidad del compuesto o

1 compuestos activos en una cantidad efectiva para di-
ferir la iniciación del parto o posponerlo cuando ya
han empezado las contracciones uterinas, Generalmente
se administrará una dosis diaria de 0,5 mg. a aproxi-
5 madamente 25 mg. del compuesto activo por kilogramo
de peso corporal, administrándose una sola dosis dia-
ria o hasta 3 ó 4 dosis más pequeñas, dadas regular-
mente durante el día. La cantidad de compuesto acti-
vo administrada dependerá, por supuesto, de su acti-
10 vidad relativa.

Los ejemplos siguientes ilustran la in-
vención pero no pretenden limitar su alcance. La
abreviatura "t.l.c." se refiere a cromatografía en
placa delgada y todas las proporciones de mezclas
15 con respecto a líquidos se refiere a proporciones
en volúmen. También, cuando es necesario, se re-
piten los ejemplos para preparar material adicio-
nal para ejemplos subsecuentes, y a menos que se
especifique de otro modo, las reacciones se llevan
20 a cabo a temperatura ambiente (20º a 30ºC).

EJEMPLO 1.

Un matraz de 250 ml. de fondo redondo de
tres bocas, conteniendo una barra de agitación mag-
nética y adaptado con un tubo secador lleno de clo-
25 ruro de calcio, se conecta directamente (vía una de
las bocas externas) por medio de un adaptador recep-
tor y un refrigerante corto (3") (7,62 cm) al apa-
rato de pirólisis acetálica. Este último aparato
30 consiste de un matraz de 100 ml. de fondo redondo

1 [cargado previamente con 15,6 g. de ácido oxálico
dihidratado y 11,82 g. de dietil-acetal de bromoace-
5 taldehido, preparado a partir de acetato de vinilo,
según se describe por P.Z. Bedoukian, J. Am. Chem.
Soc. 66, 651 (1944)], rematado por una columna de
Vigreux de 6" (15,24 cm.) que lleva un termómetro,
conectado al refrigerante antes mencionado.

10 El matraz de tres bocas se carga con 3,36 g.
de etanolamina enfriada en un baño de hielo a 0-10°C
y se trata gota a gota, con agitación, con 8,7 g. de
1,3-acetondicarboxilato de dimetilo. El 3-carbome-
toximetil-3(2'-hidroxietil)amino acrilato de metilo
(III) se forma inmediatamente. Cuando la adición es
completa, se quita el baño de hielo y se agregan
15 100 ml. de acetonitrilo seco. La parte de pirólisis
del aparato se coloca en un baño de aceite y la tem-
peratura del mismo se eleva a 150-160°C. La solu-
ción de bromoacetaldehido que se forma se destila
directamente (p.e. 80-83°C a 580 mm) en la solución
20 agitada magnéticamente de la vinilamina (III). Cuan-
do la temperatura de destilación descendiendo abajo de
80°C, el aparato de pirólisis se desconecta y reempla-
za por un refrigerante adaptado con un tubo secador
conteniendo cloruro de calcio. La solución se ca-
25 lienta a temperatura de reflujo por 1 hora, el sol-
vente se elimina bajo presión reducida y después se
agregan al residuo 200 ml. de metanol y 20 g. de gel
de sílice. Esta mezcla se evapora a sequedad al va-
cío y coloca en una columna de 200 g. de gel de sí-
lice empacada en hexano. La columna se eluye enton-

1 ces 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 1,3-a-cetondicarboxilato de dimetilo; las frac-
5 ciones 4 a 8 producen 4,1 g. de N-(2-hidroxietyl)-
3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo (IV, R = H),
que por recristalización de éter-hexano tiene un
punto de fusión de 52-54°C.

EJEMPLO 2.

10 A una solución agitada de 4,1 g. de N-
(2-hidroxietyl)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de me-
tilo en 35 ml. de diclorometano seco, enfriado a
-10°C, se le agregan 2,65 ml. de trietilamina y des-
pués de esto, gota a gota, 1,46 ml. de cloruro de
15 metansulfonilo, manteniendo la temperatura de la
mezcla reaccionante de -10°C a -5°C. El curso de la
reacción se sigue por el análisis t.l.c. usando clo-
roformo:acetona (90:10). Cuando parece que la reac-
ción es completa (aproximadamente 30 minutos después
20 de que termina la adición de cloruro de metansulfo-
nilo) se agregan lentamente 10 ml. de agua. La fase
orgánica se separa, lava con agua (3 x 30 ml.), seca
sobre sulfato de sodio y evapora a presión reducida.
La cristalización del residuo de diclorometano-hexa-
25 no produce 4,75 g. (77,7%) del N-(2-mesiloxietyl)-
3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo (V, R = H),
p.f. 99-101°C.

EJEMPLO 3.

30 Una solución de 785 mg. del N-(2-mesiloxi-
etyl)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo y 1,83 g.

1 de yoduro de sodio en 10 ml. de acetonitrilo se re-
fluja por 1 hora. La mezcla reaccionante enfriada
se evapora a sequedad bajo presión reducida y el re-
5 siduo se tritura con agua. El material insoluble se
separa por filtración y seca al aire, obteniéndose
así 840 mg. (97%) del N-(2-yodoetil)-3-carbometoxi-
pirrol-2-acetato de metilo (VI, R = H), p.f.
137-138°C.

EJEMPLO 4.

10 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
aceite mineral. La mezcla reaccionante se mantiene
15 por 30 minutos a temperatura ambiente y después se
interrompe con 100 ml. de agua. El producto se ex-
trae con acetato de etilo (3 x 50 ml.), los extrac-
tos combinados se lavan con agua, secan sobre sul-
fato de magnesio y evaporan a sequedad. La cromato-
20 grafía del residuo sobre 20 g. de gel de sílice usan-
do como eluyente hexano:acetato de etilo (4:1) pro-
duce 500 mg. (80%) del 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1,7-dicarboxilato de dimetilo (VII, R = H),
p.f. 70-71°C.

25 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
de 4,48 g. de hidróxido de potasio en 20 ml. de agua
y la mezcla reaccionante se refluja por 6 horas. La
30 solución enfriada se evapora a sequedad y el residuo

1 se trata con 50 ml. de solución saturada de cloruro
de sodio. La solución resultante se acidifica con
ácido clorhídrico 6N y extrae con acetato de etilo
(3 x 50 ml.). Los extractos combinados se secan so-
5 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-dicarboxílico
co (VIII, R = H), p.f. 220°C con descomposición.

EJEMPLO 5.

10 Una solución de 1,34 g. del ácido 1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-dicarboxílico
en 50 ml. de isopropanol, enfriada en un baño de hie-
lo, se satura con ácido clorhídrico gaseoso, mante-
nimiento la temperatura de la mezcla reaccionante abajo
15 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;
al residuo se le agregan 10 ml. de benceno y la so-
lución se evapora una vez más al vacío, repitiendo
20 este proceso un total de tres veces para eliminar
completamente el exceso de ácido clorhídrico, obte-
niendo así 1,58 g. (96%) del ácido 1,2-dihidro-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-isopropoxycarbonil-7-carboxí-
lico (IX, R = H, R² = iC₃H₇), que por cristalización
de metanol-acetato de etilo tiene un punto de fusión
25 de 144-145°C.

30 En forma similar pero sustituyendo el iso-
propanol por metanol, etanol, propanol y n-butanol en
el procedimiento anterior, se obtienen respectiva-
mente:

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

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

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

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

EJEMPLO 6.

10 Se calientan a 240-250°C, 1,054 g. del
ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-isopro-
poxicarbonil-7-carboxílico en un matraz de fondo re-
dondo, seco, de 10 ml., destilando directamente el
producto reaccionante del recipiente de reacción.

15 En esta forma se obtienen 745 mg. (87%) de 1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de iso-
propilo (X, R = H, R² = iC₃H₇), un aceite amarillo
pálido que tiene las constantes físicas siguientes:
U.V.: λ_{max} ^{MeOH} 215 nm (ϵ 6020); I.R.: ν_{max} ^{CHCl₃} 1725 cm⁻¹;
20 R.M.N.: δ_{TMS} ^{CDCl₃} 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 Un matraz de fondo redondo de tres bocas
de 100 ml., equipado con un refrigerante, tubo de
entrada de nitrógeno y un borboteador de gas, se car-
ga con 5,0 g. del ácido 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-isopropoxicarbonil-7-carboxílico. El apa-
30 rato se purga completamente con nitrógeno y después

1 se suspende el flujo de nitrógeno. El aparato se su-
merge en un baño de aceite calentado a 270°C y la
reacción se sigue por la velocidad de la evolución
de dióxido de carbono (borboteador de gas) y por
5 t.l.c. sobre gel de sílice usando benceno:dioxano:
ácido acético (90:10:1) como el solvente de desarro-
llo. Después de 45 minutos la reacción es casi com-
pleta. Después de 1 hora, el recipiente se quita
del baño de aceite y el contenido del matraz de reac-
10 ción se transfiere a un matraz de fondo redondo con
500 ml. de acetona. El solvente se elimina bajo pre-
sión reducida y el residuo se purifica por cromato-
grafía en columna sobre 100 g. de gel de sílice. Las
fracciones eluidas con hexano:benceno (70:30) y hexa-
15 no:benceno (50:50) dan 2,77 g. (68%) del 1,2-dihidro-
3H-pirrolo [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.

20 EJEMPLO 8.

Una solución de 179 mg. de la N,N-dimetil-p-
toluamida y 0,11 ml. de oxiclورو de fósforo en 2 ml.
de 1,2-dicloroetano se refluja por 30 minutos. A esta
solución se le agrega una solución de 193 mg. del 1,2-
25 dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de iso-
propilo en 2 ml. de 1,2-dicloroetano. La mezcla
reaccionante se refluja bajo una atmósfera de argón
por 8 horas, trata con 405 mg. de acetato de sodio y
refluja por 5 horas más. La mezcla resultante se eva-
30 pora entonces a sequedad y el residuo se cromatografía

1 sobre 12 g. de gel de sílice, eluyendo con hexano:
acetato de etilo (3:1), obteniendo así 208 mg. (66%)
de 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo (XI, R = H, R¹ = p-CH₃,
5 R² = iC₃H₇), un aceite que tiene las constantes si-
guientes: U.V.: λ_{max}^{MeOH} 256, 312 nm, (ε 8700, 19500);
I.R.: ν_{max}^{film} 1735, 1620, 1605 cm⁻¹; R.M.N.: δ^{TMS}_{CDC1₃}
1,23 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,5-3,0 (m, 2H),
3,75-4,10 (m, 1H), 4,2-4,60 (m, 2H), 4,85-5,20 (m, 1H),
10 5,95 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,10
(d, J = 8 Hz, 2H), 7,60 ppm (d, J = 8 Hz, 2H).

EJEMPLO 9.

Una solución de 336 mg. del 5-p-toluoil-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
15 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 30 minutos, enfría y evapora
a sequedad. El residuo se coloca en 10 ml. de ácido
20 clorhídrico acuoso al 10% y 50 ml. de agua y la mez-
cla resultante se extrae con acetato de etilo (2 x
50 ml.). Los extractos combinados se secan sobre sul-
fato de magnesio y evaporan a sequedad bajo presión
reducida. La cristalización del residuo de acetato
25 de etilo-hexano produce 238 mg. (89%) del ácido 5-p-
toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]-pirrol-1-car-
boxílico, [(A), R = H, R¹ = p-CH₃], p.f. 182-183°C.

EJEMPLO 10.

Una solución de 250 mg. del 5-p-toluoil-
30 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de

1 isopropilo en 8 ml. de metanol se trata, bajo atmós-
fera de nitrógeno, con una solución de 200 mg. de
hidróxido de sodio en 1 ml. de agua, manteniendo la
mezcla reaccionante a temperatura ambiente por hora
5 y media. El metanol se elimina entonces bajo presión
reducida y la solución básica restante se diluye con
5 ml. de agua y extrae con éter para eliminar cual-
quier producto no saponificable. La solución acuosa
se acidifica con ácido clorhídrico al 10% y extrae
10 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combi-
nados se secan y evaporan a sequedad bajo presión
reducida, y el residuo se cristaliza de acetato de
etilo-hexano para dar el ácido 5-p-toluoil-1,2-di-
hidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, idénti-
co al producto obtenido en el Ejemplo 9.

15 EJEMPLO 11.

Seguendo los métodos de los Ejemplos 6 ó
7, los compuestos restantes obtenidos en el Ejemplo
5 se convierten respectivamente en:

20 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxi-
lato de metilo,
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxi-
lato de etilo,
25 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxi-
lato de propilo y
1,2-dihidro-3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xilato de butilo.

30 Por condensación de estos compuestos con
N,N-dimetil-p-toluamida, de acuerdo con el método
del Ejemplo 8, se obtienen respectivamente:

1

5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de metilo,

5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de etilo,

5

5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de propilo, y

5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de butilo.

EJEMPLO 12 A

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 usando
1,1 a 5 equivalentes molares de N,N-dimetil-benzamida,

N,N-dimetil-o-toluamida,

N,N-dimetil-m-toluamida,

N,N-dimetil-o-propil-benzamida,

15

N,N-dimetil-p-etil-benzamida,

N,N-dimetil-m-butil-benzamida,

N,N-dimetil-o-metoxi-benzamida,

N,N-dimetil-p-metoxi-benzamida,

N,N-dimetil-p-etoxi-benzamida,

20

N,N-dimetil-p-isopropoxi-benzamida,

N,N-dimetil-o-cloro-benzamida,

N,N-dimetil-m-cloro-benzamida,

N,N-dimetil-p-cloro-benzamida,

N,N-dimetil-o-fluoro-benzamida,

25

N,N-dimetil-p-fluoro-benzamida,

N,N-dimetil-m-bromo-benzamida y

N,N-dimetil-o-bromo-benzamida,

en lugar de N,N-dimetil-p-toluamida, y controlando el
curso de la reacción por t.l.c., se obtienen respecti-

30

vamente:

1 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-
carboxilato de isopropilo, un aceite amarillo pálido que
tiene las constantes físicas siguientes: U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$
245, 311 nm (ϵ 7230, 17800); I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620
5 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,24 [d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2,50-
3,13 (m, 2H; H-2); 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,18-4,70
(m, 2H, H-3), 5,00 (sept. 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 6,00 (d, 1H,
H-7), 6,86 (d, 1H, H-6), 7,10-7,90 ppm (m, 5H, proto-
nes fenílicos); M.S.: m/e 297 (M^+),

10 5-o-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo, un aceite que tiene las
siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 252, 303 nm
(ϵ 4460, 19100); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620 cm^{-1} ; R.M.N.:
 $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,18 [d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2,28 (s, 3H-, o- CH_3),
15 2,50-3,13 (m, 2H, H-2) 3,92 (dd, 1H, H-1), 4,17-4,70
(m, 2H, H-3), 4,98 [sept. 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 5,92 (d, 1H,
H-7), 6,43 (d, 1H, H-6), 6,97-7,45 ppm (m, 4H, proto-
nes fenílicos),

20 5-m-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1-carboxilato de isopropilo, un aceite que tiene las
siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 250-251,
310-312 nm (ϵ 6460, 17400); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1620
 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,25 [d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2,27
(s, 3H, CH_3), 2,52-3,13 (m, 2H, H-2), 3,92 (dd, 1H,
25 H-1), 4,13-4,70 (m, 2H, H-3), 4,95 [sept. 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$],
5,95 (d, 1H, H-7), 6,67 (d, 1H, H-6), 7,03-7,57
ppm. (m, 4H; protones fenílicos),

30 5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-propilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]

- 1 pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-m-butylbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 5 pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 10 pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 15 pirrol-1-carboxilato de isopropilo, que tiene las siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 218, 270-284 (hombro), 314 nm (ϵ 9780, 9320, 22400); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1730, 1605 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,24 [d, 6H, J = 6 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -], 2,50-3,10 (m, 2H; H-2), 3,78 (s, 3H; CH_3O), 3,93 (dd, 1H, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 7$ Hz; H-1), 4,13-4,60 (m, 2H; H-3), 4,95 [sept., 1H, J = 6 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 5,95 (s, 1H, J = 4 Hz; H-7), 6,68 (d, 1H, J = 4 Hz; H-6), 6,70-7,90 ppm. (m, 4H; protones fenílicos); M.S. m/e 327 (M^+),
- 20 5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 20 pirrol-1-carboxilato de isopropilo, p.f. 94-95°C,
5-p-isopropoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 25 pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 25 pirrol-1-carboxilato de isopropilo, un aceite que tiene las siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 251, 306 nm (ϵ 5750, 16600); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735, 1625 cm^{-1} ;
- 30 R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,22 [d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2,55-3,05 (m, 2H; H-2), 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,17-4,70 (m, 2H, H-3), 4,97 [sept., 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], [5,93 (d; 2/3H), 6,00 (d, 1/3H) H-7], [6,42 (d, 2/3H), 6,67 (d, 1/3H), H-6], 7,07-7,80 ppm. (m, 4H; protones fenílicos),
- 30 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]

1 pirrol-1-carboxilato de isopropilo, un aceite que
tiene las siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$
241, 313 nm (ϵ 6600, 15100); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1735,
1620, 1570 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,27 [d, 6H, (CH_3)₂
5 CH], 2,50-3,18 (m, 2H, H-2), 3,93 (dd, 1H, H-1),
4,10-4,63 (m, 2H, H-3), 4,98 [sept., 1H, (CH_3)₂CH],
5,98 (d, 1H, H-7), 6,67 (d, 1H, H-6), 7,07-7,78 ppm.
(m, 4H, protones fenílicos), M.S.: m/e 331-333 (M^+),
5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
10 pirrol-1-carboxilato de isopropilo, p.f. 80,5-81°C.,
5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo, p.f. 72-72,5°C.,
15 5-m-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo.
Por hidrólisis del grupo éster isopropilo,
20 de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 9 ó 10,
se obtienen los ácidos libres correspondientes, a
saber:
ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico, p.f. 160-161°C,
25 ácido 5-o-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico, un aceite que tiene las si-
guientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 253,
307 nm (ϵ 3310, 16980); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1720, 1620 cm^{-1} ;
R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,53-3,03 (m, 2H,
30 H-2), 3,97 (dd, 1H, H-1), 4,17-4,67 (m, 2H, H-3),

- 1 6,92 (d, 1H, H-7), 6,40 (d, 1H, H-6), 6,83-7,37 (m, 4H, protones fenílicos), 8,60 ppm (b.s, 1H, COOH),
ácido 5-m-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
- 5 ácido 5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-o-propilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-m-butylbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
- 10 ácido 5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico, p.f. 187-187,5°C,
ácido 5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico, p.f. 169,5-170°C,
ácido 5-p-isopropoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
- 15 ácido 5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico, que tiene las siguientes constantes físicas: U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 250, 307,5 nm (ϵ 4360, 17400); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1715, 1620 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,60-3,15 (m, 2H; H-2), 4,02 (dd, 1H, $J_{\text{AX}} = 6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 7$ Hz; H-1), 4,20-4,70 (m, 2H; H-3), 5,98 (d, 1H, $J = 4$ Hz; H-7), 6,42 (d, 1H, $J = 4$ Hz H-6), 7,00-7,77 (m, 4H; protones fenílicos), 8,67 ppm. [s, (br), 1H; COOH],
- 20 ácido 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, p.f. 180-181°C,
- 25 ácido 5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
- 30

1 [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico, p.f. 201,5-202,5°C,
ácido 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo

5 [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico, p.f. 179,5-180,5°C,

ácido 5-m-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxílico y

ácido 5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo

[1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

10

EJEMPLO 12 B

A una solución de 300 mg. del ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en 25 ml. de benceno seco se le agregan 0,58 g. de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se agita

15

a temperatura ambiente por 10 minutos y la solución resultante se enfría a 0-5°C y se agregan 1,4 g. de trietilamina seca, seguida inmediatamente de la adición de 0,5 g. del alcohol (1)-4-fenil-etílico. La

20

solución reaccionante así obtenida se agita a temperatura ambiente por 15 minutos y se vierte en 20 ml. de agua conteniendo un mililitro de trietilamina, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio, seguido de eliminación del solvente y del exceso del

25

alcohol (1)-4-fenil-etílico, al vacío, para dar 0,42 g. de una mezcla del éster (1)-4-fenetílico del ácido (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y el éster (1)-4-fenetílico del ácido (d)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico que se separa por cromatografía líquida

30

1 de alta presión (usando 4% de acetato de etilo en
hexano en una columna Lichrosord S1-60 de 11 mm x
50 cm., 10 μ m) para dar 180 mg. de un éster más
polar ($[\alpha]_D^{MeOH} - 145,7^\circ$) y 178 mg. de un éster me-
5 nos polar ($[\alpha]_D^{MeOH} + 128,6^\circ$).

Se disuelven 148 mg. del éster más polar en
8 ml. de benceno seco. La solución se enfría a 15-20°C
y se agregan 5 ml. de ácido trifluoroacético y la so-
lución se agita a temperatura ambiente por 1 hora y
10 minutos. La solución reaccionante 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 de líquidos de alta presión
(usando una columna como la descrita anteriormente,
15 excepto que se sustituye el solvente usado, 4% de
acetato de etilo en hexano, por 35% de acetato de
etilo en hexano con 1/2% de ácido acético) para dar
63 mg. del ácido (l)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxílico que tiene una $[\alpha]_D^{CHCl_3}$
20 -153,7° y un punto de fusión de 153-155°C.

Similarmente, la hidrólisis del éster me-
nos polar, de acuerdo con el método descrito ante-
riormente para la hidrólisis del éster más polar, da
85 mg. del ácido (d)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirro-
lo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico que tiene una $[\alpha]_D^{CHCl_3} +$
25 155,1° y un punto de fusión de 154-156°C. El isómero
ácido (d) así obtenido, si se desea, puede racemizar-
se (y reciclizarse), de acuerdo con los métodos co-
nocidos en la materia.

30 Similarmente, otros compuestos (dl) pueden

1 convertirse en sus respectivos isómeros (l) y (d).

EJEMPLO 13 A

5 Un matraz de 250 ml. de fondo redondo, de tres bocas, conteniendo una barra de agitación magnética y adaptado con un tubo secador lleno de cloruro de calcio, se carga con 3,36 g. de etanolamina, enfría en un baño de hielo a 0-10°C y trata gota a gota y agitando, 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 es completa, se retira el baño de hielo y se agregan 80 ml. de acetonitrilo seco. La mezcla reaccionante se trata entonces, gota a gota, con 6,75 g. de bromoacetaldehído en 20 ml. de acetonitrilo y después de esto se calienta a temperatura de reflujo por dos horas. El solvente se elimina entonces bajo presión reducida y al residuo se le agregan 200 ml. de metanol y 20 g. de gel de sílice. Esta mezcla se evapora a sequedad al vacío y coloca en una columna de 200 g. de gel de sílice empacada en hexano, eluyendo la columna con mezclas de hexano:acetato de etilo. Las fracciones eluidas con hexano:acetato de etilo (1:1) producen el N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de metilo (IV, R = H), idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 13 B

30 A una solución de 6 ml. de etanolamina en 5 ml. de agua se le agregan 1,74 g. de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo. La mezcla resultante se

1 enfriá 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 40°C .

5 Cuando la adición es completa la mezcla reaccionante obscura 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 se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml.). El extracto orgánico combinado se lava con agua fría a

10 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.

15 del N-(2-hidroxietil)-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 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 56,45; H, 6,71

 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:

 N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-etilpirrol-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.

EJEMPLO 14

1 Siguiendo los métodos de los Ejemplos 2, 3,
4, 5 y 7 el N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-metil-
pirrol-2-acetato de metilo (IV, R = CH₃) se convierte
5 sucesivamente en:

N-(2-mesiloxietil)-3-carbometoxi-4-metil-pirrol-
2-acetato de metilo,

N-(2-yodoetil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-
acetato de metilo,

10 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1,7-
dicarboxilado de dimetilo,

ácido 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1,7-dicarboxílico,

15 ácido 1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pi-
rrol-1-isopropoxicarbonil-7-carboxílico y

1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-
carboxilato de isopropilo (X, R = CH₃, R² = iC₃H₇).

En forma similar, sustituyendo el N-(2-hi-
droxietil)-3-carbometoxi-4-metilpirrol-2-acetato de
20 metilo por N-(2-hidroxietil)-3-carbometoxi-4-etil-
pirrol-2-acetato de metilo, N-(2-hidroxietil)-3-car-
bometoxi-4-propilpirrol-2-acetato de metilo y N-(2-
hidroxietil)-3-carbometoxi-4-butilpirrol-2-acetato
de metilo se obtienen respectivamente como produc-
25 tos finales:

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

30 1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-

1 carboxilato de isopropilo.

EJEMPLO 15.

De acuerdo con 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-p-toluamida, para producir el 5-p-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo (XI, R = CH₃, R¹ = p-CH₃, R² = iC₃H₇).

En forma similar pero usando las N,N-dimetilarilamidas puestas en lista en el Ejemplo 12A en vez de N,N-dimetil-p-toluamida, se obtienen respectivamente:

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

5-o-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-m-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-propilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-m-butilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

- 1 5-p-isopropoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5 5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
5 5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
10 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,
10 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo, que tiene
las siguientes constantes físicas: U.V.: λ_{\max} 250,
315 nm (ϵ 6170, 14,100); I.R.: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1734, 1605,
15 1593 cm^{-1} ; R.M.N.: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,25 (d, 6H, J = 6 Hz;
éster CH_3), 1,83 (s, 3H, anillo CH_3), 2,49-3,00 (m,
2H; CH_2), 3,90 (t, 1H, $\Sigma J = 7,4$ Hz; CHCO), 4,10-4,23
(m, 2H; N-CH_2), 4,98 (sept., 1H, J = 6 Hz; éster CH),
20 5,84 (s, 1H, H-3), 7,00 (t, 2H, $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{HF}} =$
8 Hz; H-3',5'), 7,55 (q, 2H, $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{HF}} =$
5,5 Hz; H-2,6'); M.S. m/e 1%
329 25 M^+
242 100 $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
123 36 $\text{F-C}_6\text{H}_4\text{CO}$,
25 5-m-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo y
5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrol-
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

30 Asimismo, los compuestos finales restantes
obtenidos en el Ejemplo 14 se convierten en los deri-

1 vados 5-arcoil sustituidos correspondientes. Compuestos representativos así obtenidos son:

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

5 5-benzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-benzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

10 5-p-toluoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo-
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

15 5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

20 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo,

5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo-
lo- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isopropilo y

25 5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

EJEMPLO 16

30 Una solución de 500 mg. del 5-p-toluoil-
1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xilato de isopropilo en 15 ml. de metanol, se trata

1 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 30 minutos, enfría
y evapora a sequedad. El residuo se coloca en 10 ml.
5 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 so-
bre sulfato de magnesio y evaporan a sequedad bajo
10 presión reducida, para dar el ácido 5-p-toluoil-1,2-
dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxíli-
co [(A), R = CH₃, R¹ = p-CH₃].

En forma similar o alternativamente por
el método de hidrólisis del Ejemplo 10, los ésteres
isopropílicos restantes obtenidos en el Ejemplo 15
15 se convierten en los correspondientes ácidos libres,
a saber:

ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-o-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
20 [1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-m-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
25 ácido 5-o-propilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-
3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
ácido 5-m-butylbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
30 ácido 5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

- 1 ácido 5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
5 ácido 5-p-isopropoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-
3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
10 pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
15 ácido 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, p.f. 204°C,
 ácido 5-m-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
20 pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
25 ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-p-toluoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo
[1,2-a] -pirrol-1-carboxílico,
 ácido 5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-
30 pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

1 ácido 5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

 ácido 5-p-otoxibenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

5 ácido 5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

 ácido 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

10 ácido 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,

 ácido 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-
3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico y

 ácido 5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

15 EJEMPLO 17:

 Se lavan 710 mg. de una suspensión al 50%
de hidruro de sodio en aceite mineral con hexano
anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno y después se
suspenden en 50 ml. de dimetilformamida. La suspen-
sión se enfría a -5°C y se le agregan 4,5 g. de N-
20 (2-mesiloximetil)-3-carbometoxipirrol-2-acetato de
metilo, agitando la mezcla reaccionante de -5°C a 0°C
por una hora. Se vierte entonces en una solución
helada de cloruro de sodio y se extrae varias veces
25 con benceno. Los extractos combinados se lavan con
agua, secan y evaporan a sequedad bajo presión re-
ducida. El residuo sólido se cristaliza de éter,
obteniendo así el 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-
1,7-dicarboxilato de dimetilo (VII, R=H) idéntico
30 al producto obtenido en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 18.

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 ml., adaptado con una válvula de entrada-salida de nitrógeno seco, una barra de agitación magnética y un embudo de adición para uniformar la presión, conteniendo 10,08 g. de etanolamina, se le agregan gota a gota, con agitación, 26,1 g. de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo en un período de 30 minutos, manteniendo al mismo tiempo la temperatura abajo de 30°C. El 3-carbometoximetil-3-(2'-hidroxietil)-amino-acrilato de metilo (III) que se forma se diluye con 20 ml. de acetonitrilo y se le agrega cloroacetaldehído, preparado previamente por calentamiento a 150-160°C, de una mezcla de 27,4 g. de dietilacetal de cloroacetaldehído con 46,8 g. de ácido oxálico dihidratado, con agitación, en un período de 2 minutos. La mezcla reaccionante se refluja por 5 a 10 minutos, después de dicho tiempo se encuentra que la reacción es completa, según se determina por análisis de t.l.c. usando como eluyente acetona:cloroformo (10:90). El solvente se elimina bajo presión reducida y al residuo se le agregan 250 ml. de benceno y 250 ml. de heptano y después la destilación se lleva a cabo bajo presión reducida. El residuo aceitoso remanente, después de la destilación, se suspende en 50 ml. de cloruro de metileno y se le agregan 20 g. de gel de sílice. La mezcla de cloruro de metileno se vierte en una columna que contiene 200 g. de gel de sílice preparada en acetato de etilo:hexano (20:80). La columna se eluye primero con 6 l. de acetato de etilo:

1

5

10

15

20

25

30

1 hexano (20:80) y después con 4 litros de acetato de
etilo:hexano (50:50). Aquellas fracciones eluidas
con acetato de etilo:hexano (50:50) se combinan y
concentran para dar 12,8 g. de un aceite que se tri-
5 tura con 20 ml. de éter de petróleo (30^o-60^oC) se-
guido de la eliminación del solvente bajo presión
reducida, para dar 11,89 g. (32,9% del rendimiento
teórico) del N-(2'-hidroxietil)-3-carbometoxipirrol-
2-acetato de metilo (IV, R = H) que tiene un p.f.
10 de 51-54^oC, igual al producto obtenido en el Ejem-
plo 1.

EJEMPLO 19.

Una solución de 200 mg. de ácido 5-benzoil-
1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1-carboxílico
15 en 5 ml. de diclorometano se trata con un exceso de
diazometano etéreo y la mezcla reaccionante se deja
a temperatura ambiente por 30 minutos. Los sol-
ventes y el exceso del reactivo se eliminan bajo pre-
sión reducida y el residuo se cristaliza de acetato
de etilo-metanol, para dar el 5-benzoil-1,2-dihidro-
20 3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de metilo.

Asimismo pero usando diazoetano y diazo-
propano en lugar de diazometano se obtienen respec-
tivamente 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol [1,2-a] pi-
rrol-1-carboxilato de etilo y 5-benzoil-1,2-dihidro-
25 3H-pirrol [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de propilo.

En forma similar, los ácidos libres res-
tantes obtenidos en los Ejemplos 12 A (y 12 B) y
los ácidos del Ejemplo 16 se convierten en los co-
30 rrespondientes metil, etil y propil ésteres.

1

EJEMPLO 20.

5

Una solución de 300 mg. del ácido 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [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-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo.

10

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

15

Por el mismo método los ácidos libres obtenidos en los Ejemplos 12 A y 16 se esterifican con el alcohol apropiado para producir los ésteres correspondientes, v.g.,

20

5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo,

5-m-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de pentilo,

25

5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de hexilo,

5-o-propilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de isoamilo,

30

5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de octilo,

- 1 5-p-isopropoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
(1,2-a) pirrol-1-carboxilato de nonilo,
5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de dodecilo,
- 5 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de isoamilo,
5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de dodecilo,
5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo (1,2-a)
10 pirrol-1-carboxilato de hexilo,
5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de nonilo,
5-benzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de isoamilo,
- 15 5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
(1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de hexilo,
5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pi-
rrolo (1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de nonilo,
5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirro-
20 lo (1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de dodecilo,
5-benzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo (1,2-a)
pirrol-1-carboxilato de nonilo,
5-p-etoxibenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo
(1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de isoamilo,
- 25 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pi-
rrolo (1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de pentilo,
5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo
(1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de hexilo y
5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo
30 (1,2-a) -pirrol-1-carboxilato de dodecilo.

EJEMPLO 21.

A una solución de 300 mg. del ácido 5-p-toluoil-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-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio crudo, que puede cristalizarse de acetato de etilo-hexano.

Asimismo se preparan otras sales, v.g., sales de amonio y potasio del ácido 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico sustituyendo el hidróxido de sodio por hidróxido de amonio e hidróxido de potasio.

En forma similar, los ácidos 1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílicos 5-sustituídos obtenidos en los Ejemplos 12 A y (12B) y 16 pueden convertirse en las sales correspondientes de sodio, potasio y amonio.

Compuestos representativos así obtenidos son:

5-o-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio,

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

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

5-p-etilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]

- 1 pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-o-butilbenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 5 pirrol-1-carboxilato de sodio,
5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- pirrol-1-carboxilato de amonio,
5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- pirrol-1-carboxilato de amonio,
5-p-bromobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
- 10 pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-benzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-pirrolo [1,2-a]
- pirrol-1-carboxilato de sodio,
5-toluoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a]
- 15 pirrol-1-carboxilato de potasio,
5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de amonio,
5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-propil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio y
- 20 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-6-butil-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxilato de potasio.

EJEMPLO 22.

25 A una solución de 175 mg. del ácido 5-p-toluoil-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 potasio, en forma de una solución 0,1N para dar una solución conteniendo

30 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio. Una solución de 40 mg. de carbonato de calcio disueltos en una cantidad mínima

1 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 una
5 adición más de 5 ml. de agua. La solución de calcio
regulada, así obtenida, se agrega entonces a la so-
lución del 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de potasio y el precipitado
que se forma se colecta por filtración, lava con
10 agua y seca al aire para dar el 5-p-toluoil-1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
calcio.

Asimismo se prepara el 5-p-toluoil-1,2-
dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de
magnesio empleando carbonato de magnesio en lugar
15 de carbonato de calcio.

Similarmente, sustituyendo el ácido 5-p-
toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico por:

20 ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico,

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

25 ácido 5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]-pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-o-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]-pirrol-1-carboxílico,

ácido 5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]-pirrol-1-carboxílico,

30 ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a]-pirrol-1-carboxílico y

1 ácido 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-etil-3H-
pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico,
se obtienen las sales correspondientes de calcio y
magnesio.

5 EJEMPLO 23.

10 A una solución de 200 mg. del ácido 5-p-
toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico en 5 ml. de metanol se le agrega un equi-
valente molar de hidróxido de potasio en forma de
una solución 0,1N. El solvente se elimina y el re-
siduo se disuelve en 5 ml. de agua. La solución
acuosa así obtenida del 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de potasio se
15 agrega a una solución de 150 mg. de nitrato cúprico
trihidratado en 5 ml. de agua. El precipitado for-
mado se colecta, lava con agua y seca al aire, obte-
niendo así el 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de cobre.

20 En forma similar, los ácidos libres obte-
nidos en los Ejemplos 12 A (y 12B) y 16 pueden con-
vertirse en las sales correspondientes de cobre.

EJEMPLO 24.

25 Una solución de 200 mg. del ácido 5-p-
toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-
boxílico en 15 ml. de benceno caliente se trata
con 60 mg. de isopropilamina. La solución se deja
enfriar a temperatura ambiente y el producto se fil-
tra, lava con éter y seca para dar la sal de iso-
propilamina del ácido 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-
30 pirrolo- [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

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

10 En forma similar los ácidos libres obtenidos
en los Ejemplos 12 A (y 12B) y 16 pueden convertirse
en las sales correspondientes de isopropilamina,
dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina,
colina y cafeína.

EJEMPLO 25.

15 Una solución de 770 mg. del ácido 5-o-to-
luoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxí-
lico en 10 ml. de benceno se trata con 580 mg. de
díciclohexilamina. La mezcla reaccionante se agita
por 10 minutos y el sólido formado se separa por
filtración y se lava con éter anhidro, para obtener
20 965 mg. de la sal de díciclohexilamina del ácido 5-o-
toluoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carbo-
xílico, p.f. 161-163°C.

25 En forma similar los ácidos libres restan-
tes obtenidos en los Ejemplos 12A (y 12 B), y los
compuestos de los Ejemplos 9 y 16 se pueden conver-
tir en las sales de díciclohexilamina correspon-
dientes v.g., la sal de díciclohexilamina del ácido
5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] -pirrol-
1-carboxílico, p.f. 173-175°C.

EJEMPLO 26

30

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

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>
10	ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	200
15	almidón de maíz	50
	lactosa	145
	estearato de magnesio	5

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

Se emplean 100 mg. del ácido (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico en lugar de los 200 mg. del compuesto (dl) de la composición anterior.

EJEMPLO 28.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
25	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de sodio	108
30	lactosa	15

1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	almidón de maíz	25
	estearato de magnesio	2

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

EJEMPLO 29

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de calcio	115
	lactosa	93
	almidón de maíz	40
	estearato de magnesio	2

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

EJEMPLO 30.

20	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilamonio	245
	almidón de maíz	75
	lactosa	175
	estearato de magnesio	5

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

EJEMPLO 31.

30	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-	

1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	carboxilato de metilo	25
	lactosa	125

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

EJEMPLO 32.

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	300
	sucrosa	300

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

EJEMPLO 33.

15	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de isoamilo	254
	almidón de maíz	50
20	lactosa	190
	estearato de magnesio	6

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

EJEMPLO 34.

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	100
	lactosa	148
30	dextrosa	2

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

5 Se emplean 50 mg. del ácido (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en lugar de los 100 mg. del compuesto (d1) de la composición anterior.

EJEMPLO 35.

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

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

15. EJEMPLO 36.

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

25 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-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de calcio	230

30

1	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs</u>
	almidón de maíz (pasta)	40
	almidón de maíz	50
	estearato de magnesio	2
5	lactosa	178

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

EJEMPLO 38.

10	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por tableta, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de sodio	217
	almidón de maíz	50
15.	estearato de magnesio	2
	gelatina	226
	lactosa	5

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

EJEMPLO 39.

25	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad por cápsula, mgs.</u>
	5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxilato de isopropilamónio	122
	almidón de maíz	30
	lactosa	98

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

30

EJEMPLO 40.

1

Ingredientes

Cantidad por cápsula, mgs.

5

5-benzoil-1,2-dihidro-3H- pirrolo [1,2-a] pirrol-1-car-	
boxilato de isoamilo	32
lactosa	101
almidón de maíz	15
estearato de magnesio	2

10

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

EJEMPLO 41.

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

15

ácido 5-benzoil-1,2-dihidro- 3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1- carboxílico	0,2 g.
K ₂ HPO ₄ regulador (solución 0,4 M)	2 ml.
KOH (1N) c.b.p.	pH 7
Agua (estéril destilada) c.b.p.	20 ml.

20

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

EJEMPLO 42.

25

Se prepara un supositorio de 2,8 g. en total que tiene la composición siguiente:

30

ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H- pirrolo [1,2-a] -pirrol-1-carboxí- lico	25 mg.
Witepsol H-15 (triglicéridos de	

1 ácidos grasos vegetales saturados;
un producto de Riches-Nelson, Inc.,
New York, N.Y.)

balance

5 Se emplean 12,5 mg. del ácido (1)-5-benzoil-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico en
lugar de los 25 mg. del compuesto (dl) de la composi-
ción anterior.

EJEMPLO 43.

10 Se prepara una suspensión oral para uso pe-
diátrico que tiene la composición siguiente:

ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico	0,1 g.
ácido fumárico	0,5 g.
15 cloruro de sodio	2,0 g.
metilparabén	0,1 g.
azúcar granulada,	25,5 g.
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g.
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g.
20 sabor	0,035 ml.
colorante	0,5 mg.
agua destilada c.b.p.	100 ml.

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

EJEMPLOS 44-45.

Se preparan aderezos en polvo para uso ve-
terinario que tienen las composiciones siguientes:

30

Ej. 44

Ej. 45

	Ej. 44	Ej. 45
1		
	ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico	
	0,1 g.	1,2 g.
5	sucrosa	5,7 g.
	0,3 g.	0,3 g.

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

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

15 EJEMPLO 46.

DATOS BIOLÓGICOS

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

20 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 intraperitonealmente 0,25 ml. de una solución al 0,02% de fenilquinona. Esta solución induce contorsión. Se observa entonces la contorsión en los animales durante los próximos 10 minutos.

25 Final de la prueba: el número total de ratones que tienen contorsiones y el número promedio de contorsiones por ratón,

30 Usando el protocolo anterior, se determina que el ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol-1-carboxílico [1,2-a]

1

pirrol-1-carboxílico tiene aproximadamente 430 veces la actividad analgésica de la aspirina; y el

ácido (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]

5

pirrol-1-carboxílico tiene aproximadamente 700 veces la actividad analgésica de la aspirina.

B. Toxicidad aguda oral en ratón (LD₅₀)

10

Protocolo: el material de prueba se suspende en un vehículo acuoso de carboximetil celulosa.

Las concentraciones se ajustan de modo que las dosis puedan administrarse en volúmenes de 10 ml/kg de peso corporal. Se usan cinco grupos de ratones (comprendiendo cada grupo 6 ratones machos Swiss-Webster).

15

Se les suministra a los ratones una sola dosis oral, por medio de un tubo estomacal de 200 mg., 400 mg., 800 mg., o 1200 mg. por kilogramo de peso corporal del ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico. (El quinto grupo se usa como control). Después de la administración, los ratones se observan por un período de tres semanas.

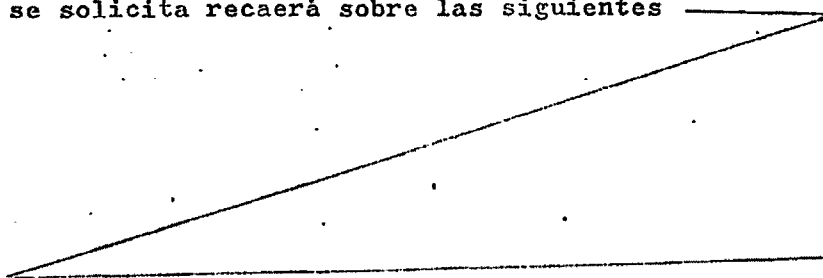
20

Usando el protocolo anterior, la LD₅₀ aguda oral del ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico, se estima que es de aproximadamente 200 mg/kg.

25

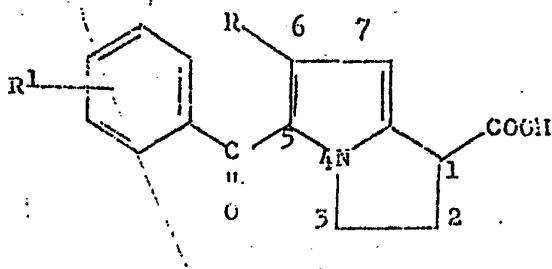
En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes

30



REIVINDICACIONES

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



o sus ácidos isoméricos individuales (l) y (d) y los ésteres y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, cloro, flúor o bromo, estando la sustitución R¹ en las posiciones orto, meta o para del grupo aróilo, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende:

- a) hidrolizar un éster de un compuesto de la fórmula anterior para dar la correspondiente sal o ácido libre;
- b) convertir una sal de un compuesto de la fórmula anterior para dar el correspondiente ácido libre;
- c) esterificar un ácido libre de la fórmula anterior para dar un éster correspondiente; o
- d) convertir un ácido libre de la fórmula anterior para dar una sal correspondiente.

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

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

4. Un procedimiento según la reivindicación 2,

1 donde R¹ es hidrógeno, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es o-metilo, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-o-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-o-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

8. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es m-metilo, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-m-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

20 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-m-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

25 10. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es p-metilo, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

30 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-p-toluoil-1,2-dihidro-3H-pirroló [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

1 pilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es p-metoxi, donde el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxílico.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-p-metoxibenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

14. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es o-cloro, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-o-cloro-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxílico.

15. 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el nombre del producto obtenido es 5-o-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

16. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es m-cloro, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxílico.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el nombre del compuesto obtenido es 5-m-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxilato de isopropilo.

18. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R¹ es p-cloro, y el nombre del compuesto obtenido es ácido 5-p-clorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrol $\left[1,2-a\right]$ pirrol-1-carboxílico.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18,

1 donde el nombre del compuesto obtenido es 5-p-clorobenzoil-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de
isopropilo.

5 20. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R¹ es p-fluoro, y el nombre del compuesto obtenido es
ácido 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico.

10 21. Un procedimiento según la reivindicación 20,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5-p-fluorobenzoil-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de
isopropilo.

15 22. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde R¹ es o-fluoro, y el nombre del compuesto obtenido es
ácido 5-o-fluorobenzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxílico.

20 23. Un procedimiento según la reivindicación 22,
donde el nombre del compuesto obtenido es 5-o-fluorobenzoil-
1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]pirrol-1-carboxilato de
isopropilo.

24. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde R¹ es p-fluoro, y el nombre del compuesto obtenido es
ácido 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

25 25. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto obtenido es una sal de sodio, potasio o
calcio de los compuestos de Fórmula (A).

30 26. Un procedimiento según la reivindicación 25,
donde R y R¹ son ambos hidrógenos, y el nombre del compues-
to obtenido es 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol 1-carboxilato de sodio.

1 27. Un procedimiento según la reivindicación 25,
donde R es metilo y R¹ es p-fluoro, y el nombre del compues-
to obtenido es 5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-
pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio.

5 28. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto obtenido es un isómero ácido (1) de
Fórmula (A).

10 29. Un procedimiento según la reivindicación 28,
donde R y R¹ son ambos hidrógeno, y el nombre del compuesto
obtenido es ácido (1) 5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo
[1,2-a]pirrol-1-carboxílico.

15 30. Un procedimiento según la reivindicación 28,
donde R es metilo y R¹ es p-fluoro, y el nombre del compues-
to obtenido es ácido (1)-5-p-fluorobenzoil-1,2-dihidro-6-
metil-3H-pirrolo [1,2-a] pirrol-1-carboxílico.

 31. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto obtenido es un isómero ácido (1) de For-
mula (A).

20 32. Un procedimiento según la reivindicación 31,
donde R y R¹ son ambos hidrógeno, y el nombre del compuesto
obtenido es (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-3H-pirrolo [1,2-a]
pirrol-1-carboxilato de sodio.

25 33. Un procedimiento según la reivindicación 31,
donde R es metilo y R¹ es p-fluoro, y el nombre del compues-
to obtenido es (1)-5-benzoil-1,2-dihidro-6-metil-3H-pirrolo
[1,2-a] pirrol-1-carboxilato de sodio.

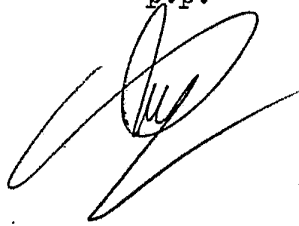
30 34. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
ACIDOS PIRROL-1-CARBOXILICOS.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de setenta y cuatro
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 24 mayo 1.978

 BERNARDO UNGRIA

 p.p.



10

15

20

25

30