

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	474.653	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		10 octubre 1978	

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.

CADUCADO
14 octubre 1977

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	FECHA DE PRESENTACION
42898/77	14 octubre 1977

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL PIRROL".

71 SOLICITANTE (S)
ALBERT ROLLAND, S. A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
75006 París (Francia) 49, Rue St-André-des Arts

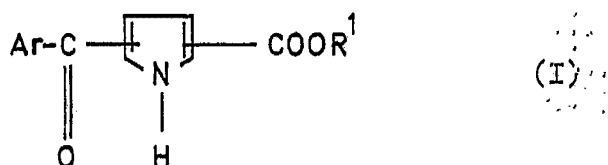
72 INVENTOR (ES)
Jacqueline LAFOREST; Jacqueline BONNET y Pierre BESSIN

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don Ignacio PONTI GRAU

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados del pirrol, que constituyen el objeto de la solicitud nº 15567/78 (provis. Barcelona).

5 La presente invención consiste en utilizar como intermediarios de síntesis, unos derivados de ácido pirrol carboxílico de fórmula:



10 en la que Ar representa un ciclo aromático escogido entre los grupos fenilo substituído o no por un grupo alkilo en C₁ a C₆, alcoxi en C₁ a C₆ o un halógeno, los grupos naftilo substituídos o no por grupos alkilo en C₁ a C₆, alcoxi en C₁ a C₆ o un halógeno, y los radicales heterocíclicos tales como el tienilo o furilo, y R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alkilo que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo COOR¹ está en posición 2 o 3 y el grupo Ar-C(=O) está en posición 4 o 5

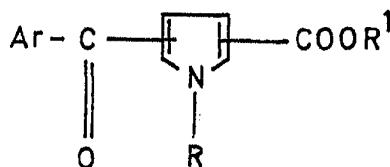
15 sobre el núcleo pirrol, así como las sales de los ácidos de fórmula I con bases fisiológicamente aceptables.

20 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por acilación de un ácido pirrol carboxílico o de uno de sus ésteres con un derivado reactivo, particularmente un cloruro o un anhídrido, de un ácido ArCOOH, teniendo Ar el mismo significado que anteriormente, en presencia de un ácido de Lewis. Más particularmente, se puede hacer reaccionar el cloruro de

ácido ArCOCl sobre un éster del ácido pirrol carboxílico en las condiciones habituales de una reacción de Friedel y Crafts, siguiendo a esta reacción, si es necesario, una hidrólisis del éster obtenido por una base y de la liberación
5 del ácido de su sal.

En la reacción de Friedel y Crafts se obtienen, en general, unas mezclas de dos isómeros de posición correspondiente a la acilación del núcleo pirrol en posición 4 o 5, mezclas cuya composición es función de las condiciones opera-
10 torias y de los reactivos presentes; estos isómeros son separados por cromatografía de elución sobre columna de adsorbente o por recristalización.

Los compuestos de fórmula I son utilizados para la síntesis de compuestos de fórmula II



15 en la que R es un grupo alkilo en C_1 a C_6 o benzilo, y R^1 y Ar tienen el significado dado para la fórmula I.

Estos compuestos, que poseen una actividad uricosúrica interesante, constituyen el objeto de la solicitud nº provisional 15567/78 (Barcelona).

20 Para preparar los compuestos de fórmula II, de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar sobre un compuesto de fórmula I, un derivado halogenado RX , en el que R representa un grupo alkilo en C_1 a C_6 o benzilo y X es un átomo de halógeno, en presencia de un agente de fijación del

ácido IX; la reacción se efectúa preferentemente en un disolvente aprótico polar y por ejemplo la dimetilformamida, el dimetilsulfóxido y en presencia de un hidróxido alcalino, siguiendo a la misma, si es necesario, la hidrólisis del éster.

5 Los ejemplos 1 a 6 que siguen, ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I; los ejemplos 7 y 8 ilustran la aplicación de los compuestos de fórmula I a la síntesis de los compuestos de fórmula II.

EJEMPLO 1

10 Ácido (naftoil-1)-5 pirrol-2 carboxílico.

a) Se disuelven 10 g de pirrol-2 carboxilato de metilo y 15,2 g de cloruro de ácido naftalen-1 carboxílico en 700 ml de dicloro-1,2 etano, y se introducen en el medio, mantenido hacia 0°C, 12 g de cloruro de aluminio. Después de algunas horas a temperatura ambiente, la mezcla es vertida sobre hielo apilado y la fase orgánica decantada; después de lavado mediante una solución acuosa de hidróxido sódico, es evaporado el disolvente. El aceite residual es una mezcla de (naftoil-1)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo y (naftoil-1)-5 pirrol-2 carboxilato de metilo.

Estos dos ésteres son separados por cromatografía de elución sobre una columna de sílice, utilizando el dicloro-1,2 etano como eluente.

Se obtienen así 3,3 g de (naftoil-1)-5 pirrol-2 carboxilato de metilo; F = 140°C, y 9 g de su isómero de posición, que no cristaliza.

b) Una solución de 4,3 g de (naftoil-1)-5 pirrol-2 carboxilato de metilo y 1,5 g de hidróxido potásico en 60 ml

de etanol acuoso (50%) se mantiene 5 horas a su temperatura de reflujo, y luego es evaporado el disolvente a presión reducida. Se introducen 100 ml de agua y se acidifica la solución por adición de una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. El ácido final se extrae en éter etílico.

Después de recristalización en óxido de isopropilo, se aislan 2,8 g de ácido (naftoil-1)-5 pirrol-2 carboxílico, que funde a 188°C.

EJEMPLO 2

10 Ácido (naftoil-1)-4 pirrol-2 carboxílico.

Se lleva a reflujo durante 6 horas una solución de 9 g de (naftoil-1)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo obtenido como en el ejemplo 1a y 4 g de hidróxido potásico en 200 ml de etanol acuoso.

15 Se elimina el disolvente; se vierten 200 ml de agua en el medio y luego se acidifica la solución por adición de una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico; precipita el ácido.

Por recristalización en acetona, se obtienen luego 20 5 g de ácido puro; F = 180°C.

EJEMPLO 3

Ácido (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxílico.

a) Se introducen, lentamente y hacia 5°C, 10 g de pirrol-2 carboxilato de metilo, en una mezcla de 14 g de cloruro de ácido cloro-3 benzoico y 23,4 g de cloruro de aluminio en 300 ml de dicloro-1,2 etano. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se vierte el medio sobre hielo y se decanta la fase orgánica. La solución en el dicloroe-

tano es lavada con una solución acuosa básica, desecando y evaporando el disolvente. El sólido restante es recristalizado en benceno, dando 14,5 g de (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo; F = 130°C.

- 5 b) La hidrólisis de 4,5 g del éster obtenido en (a) se efectúa en 100 ml de etanol acuoso mediante 1 g de hidróxido potásico.

Después de recristalización en una mezcla acetona/agua (1/1), se obtienen 3 g de ácido; F = 219°C.

10 EJEMPLO 4

Ácido (cloro-4 benzoil)-4 pirrol-2 carboxílico.

- A una mezcla de 7,8 g de cloruro de cloro-4 benzoilo y de 12 g de cloruro de aluminio en 100 ml de dicloro-1,2 etano, se añaden 5 g de ácido pirrol-2 carboxílico en suspensión en 100 ml de dicloro-1,2 etano. Después de 3 horas a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre una mezcla de hielo y de ácido clorhídrico. Se aísla el precipitado. Por recristalización en acetona, se obtienen 5 g de ácido; F = 260°C.

EJEMPLO 5

- 20 a) (dimetil-2,3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo.

Este compuesto es obtenido según el ejemplo 1a.

Después de cristalización en alcohol metílico F = 158°C.

- b) Ácido (dimetil-2,3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxílico.

- 25 Se obtiene este compuesto por hidrólisis del éster metílico, tal como se ha descrito en el ejemplo 1b; F = 210°C.

EJEMPLO 6

Ácido (tenoil-2)-4 pirrol-2 carboxílico.

Se obtiene este compuesto tal como se ha descrito en el ejemplo 1. Después de recristalización en butanona-2; $F = 234^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 7

5 Procedimiento de preparación del ácido metil-1 (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxílico.

a) A una solución, en 100 ml de dimetilsulfóxido, de 13 g de (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo y 11,2 g de hidróxido potásico, se añaden 15 g de yoduro de metilo. Después de una hora de agitación, la solución se vierte en tres volúmenes de agua; el producto final se extrae en cloroformo.

Después de recristalización en metanol, se aíslan 11 g de metil-1 (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo.

b) 5 g de este éster son hidrolizados por acción de 2 g de hidróxido potásico en 60 ml de etanol acuoso al 50%, a reflujo. Después de eliminación del disolvente y acidificación en medio acuoso, se obtienen 4,7 g de ácido; $F = 216^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 8

20 Procedimiento de preparación del ácido bencil-1 (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxílico.

Se introducen en una solución de 3 g de (cloro-3 benzoil)-4 pirrol-2 carboxilato de metilo y 2,4 g de hidróxido de potasio en 25 ml de dimetilsulfóxido, 2,8 g de cloruro de bencilo. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la solución es vertida en 500 ml de agua helada. Se acidifica por adición de ácido clorhídrico y luego se extrae el ácido final

en cloroformo.

Después de recristalización en benceno, se obtienen
2,5 g de ácido puro; $T = 140^{\circ}\text{C}$.

- . -

en la que R^1 y Ar tienen los significados antes expuestos, con un derivado halogenado de fórmula RX, en que R tiene el significado anterior y X representa un halógeno, en presencia de un agente de fijación del ácido HX.

5 2. Procedimiento de preparación de derivados del pirrol, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que la reacción se efectúa en un disolvente aprótico polar, en presencia de un hidróxido alcalino.

10 3. Procedimiento de preparación de derivados del pirrol.

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 10 de octubre de 1978

ALBERT ROLLAND, S. A.

p.a. J. PONTI
p.p.

