

384557

Case 4-3179<sup>+</sup>

PATENTE  
DE  
INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE PIRROL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. residente en BASILEA (Suiza).

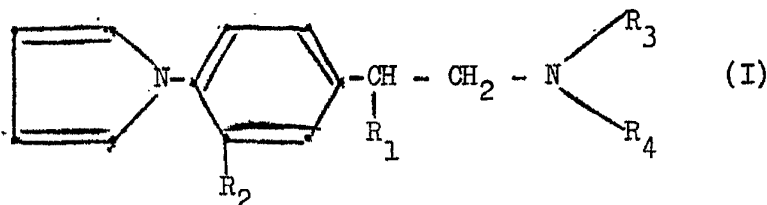
= . =

#### MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de pirrol básicos y a sus sales de adición de ácido con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Los derivados de pirrol básicos de la fórmula general I

10.



en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

R<sub>2</sub> significa hidrógeno o cloro, y

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> significan, independientemente entre sí, hidrógeno,

5. un grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no se han descrito hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial

10. actividad suave, es decir actividad no narcótica, analgésica antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La acti-

15. vidad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]pirrol, 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol, 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, y 1-[p-[1-(metilamino-metil)-propil]-fenil]-pirrol, se puede demostrar por ejemplo en el ratón según el

20. método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 95, 729 (1957), en el que se determina la dosis de sustancia, que es necesaria para evitar el síndrome

efectuado por la inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzquinina, así como según I.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. intern.pharmacodyn. 111, 409 (1957), en el retraso de la

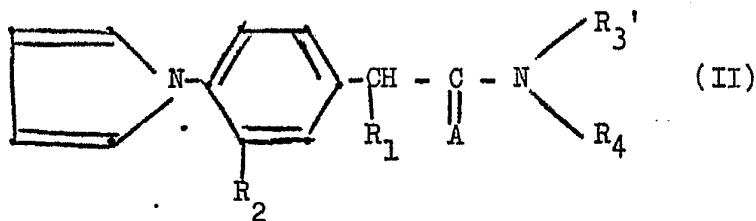
25. reacción de dolor a presión en la pata de rata inflamada mediante inyección de levadura. La actividad antiflogística

- de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol y 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, se muestra por ejemplo en cobayos en el
5. ensayo de eritema ultravioleta descrito por G. Wilhelmi, Schweiz. Med. Wochenschrift 79, 577 (1949), así como en el ensayo de edema Bolus alba en las ratas según G. Wilhelmi, Jap.J.Pharmacol. 15, 187 (1965). La acción antipirética de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial
10. 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[p-[2-dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol, 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol y 1-[p-[1-metil-2-(metil-amino)-etil]-fenil]-pirrol, se demuestra por ejemplo en el ensayo de fiebre de levadura en las ratas, las que tras
15. inyección subcutánea de una suspensión al 15% de levadura se les administró las sustancias de ensayo oralmente en 2% de goma arábiga. Durante 3 horas se midió cada hora rectalmente la temperatura y se comprobó la diferencia de temperatura máxima y mínima.
20. Los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables oral, rectal o parentéricamente para mitigar y suprimir dolores de grados ligeros y medios de orígenes diferentes y para un tratamiento de enfermedades reumá-
- 25.

ticas, artríticas y otras inflamatorias .

Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se reduce un compuesto de la fórmula general II,

5.



10.

en la que

15. A significa el radical oxo y simultáneamente  $R_3'$  corresponde a la definición para  $R_3$  indicada bajo la fórmula I, o

A significa dos átomos de hidrógeno y simultáneamente  $R_3'$  significa el radical acetílico, el radical formílico o un grupo alcoxi-carbónico inferior,

mientras que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen la significación indicada

20.

bajo la fórmula I,

mediante un hidruro complejo y si se desea el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La reducción de los compuestos de la fórmula general II se efectúa por ejemplo me-

25.

diante hidruro de litio y aluminio o diborano en un disolvente etéreo, como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter dibu-

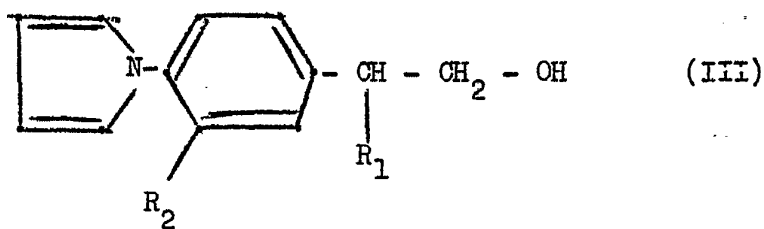
tílico, éter dimetílico de etilenglicol, (1,2-dimetoxietano) o éter dimetílico de dietilenglicol, o con bialuminato sódico de bis-(2-metoxietilo) en benceno o tolueno, a temperaturas entre unos 0° y 100° o bien temperatura de ebullición del disolvente utilizado. El diborano se prepara o bien antes o bien separado en el curso de la reducción, y se hace pasar o se forma in situ, por ejemplo a partir de borohidruro de sodio o potásio y eterato de trifloruro de boro.

Las materias de partida necesarias se pueden preparar según series reaccionales diferentes. Estas se dividen en dos grupos, a saber series reaccionales, que parten de compuestos conocidos, que ya contienen el grupo de p-(1-pirrolilo), y series reaccionales, en cuyo transcurso puede introducirse este grupo mediante cierre de anillo con un derivado funcional apto para reacción del aldehído succínico.

Al primer grupo de la forma de preparación pertenece la reacción de los ésteres alquílicos inferiores de ácido [p-(1-pirrolil)-fenil]-acético, que pueden estar substituidos correspondiendo a la definición para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> y que por su parte están descritos en la patente francesa nº 1.543.100, o de anhídridos mixtos de los ácidos citados, por ejemplo los anhídridos con los ésteres monoisobutílicos de ácidos carbónicos o con el ácido pivalínico con amoniaco o aminas para formar amidas de la fórmula general II, en las que A significa el radical oxo. Los ácidos [p-(1-pirrolil)-fenil]-

-acéticos antes citados y sus ésteres alquílicos inferiores pueden reducirse asimismo análogamente a las amidas de la fórmula general II con hidruros complejos y así se alcanzan alcoholes de la fórmula general III

5.



10.

Estos alcoholes se pueden transformar según métodos usuales en sus ésteres aptos para reacción por ejemplo con cloruro p-toluen-sulfonílico en piridina absoluta se transforman en sus ésteres de ácido p-toluensulfónico.

15.

Mediante acilación de las aminas primarias que caen bajo la fórmula general I con derivados funcionales aptos para la reacción del ácido formico o del ácido acético o con ésteres alquílicos de ácido clorofórmico inferiores, por ejemplo con anhídrido acético o con éster etílico de ácido clorofórmico, y eventualmente prosiguiendo la invención del grupo metílico o etílico en el grupo de amida, como por

20.

ejemplo mediante transformación de las amidas en sus compuestos alcalino metálicos, por ejemplo compuestos de sodio, y reacción de los últimos con ésteres aptos para reacción del metanol o etanol, por ejemplo con sus halogenuros, se alcanza a las materias de partida de la fórmula general II, en las que A significa dos átomos de hidrógeno y  $R_3'$  significa el grupo formílico o acetílico, o un grupo alcoxicarbonílico inferior.

- 5.
10. Como ya se ha citado, se puede utilizar el cierre de anillo con derivados de aldehído succínico para la preparación de materias de partida así como de productos previos para formar tales materias de partida, por ejemplo se pueden nitrar haluros fenéticos, haluros beta-alquil-fenéticos, así como acetamidas N-fenéticas, acetamidas N-(alfa-alquilfenéticas), acetamidas N-alquil-N-fenéticas y acetamidas N-alquil-N-(alfa-alquilfenéticas), en las que están grupos N- y alfa-alquílicos, metílicos o etílicos, para formar compuestos p-nitro correspondientes, que pueden reducirse, por ejemplo con estaño y ácido clorhídrico para formar los compuestos amino correspondientes, de los que se obtienen mediante cierre de anillo con derivados de aldehído succínico, ésteres aptos para reacción, es decir haluros, de alcoholes de la fórmula general III o bien amidas de la fórmula general II con dos átomos de hidrógeno como A y el grupo acetílico como  $R_3'$ .
- 15.
- 20.
- 25.

- Si se desea, los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I, obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación, en forma usual, en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como acetona, metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofuranao o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y la sal precipitada, se separa inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico y metanol o acetona.
- 5.
- 10.

- Para la utilización como materia activa para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres, si se desea y asimismo, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, de preferencia en soluciones, es decir, sales con aquellos ácidos, cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración o no muestran acción farmacológica o muestran acción farmacológica propia deseada. Para la formación de sal con compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metan sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láurico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido escórbico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido embónico o ácido 1,5-naftalindisulfónico.
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente se administran como ya se citó previamente, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias para

5. mamíferos oscilan entre 1 y 100 mg/kg de peso del cuerpo. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa de preferencia 5-500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 10.

En formas unitarias de dosis para la administración peroral se encuentra el contenido en materia activa de preferencia entre 10% y 90%.

15. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente
20. bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener por ejemplo todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una
25. laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgáni-

cos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa está de preferencia disuelta o suspendida en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a base de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

Las soluciones de ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, y además intravenosa, contienen por ejemplo una solución acuosa, de preferencia de 0,5 a 10% de una sal de adición de ácido, acuosoluble,

tolerable farmacéuticamente, de un compuesto de la fórmula general I, o un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión acuosa elaborada con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como eventualmente estabilizadores.

5.

Como otras formas de aplicación parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo soluciones, tinturas y ungüentos para la aplicación percutánea elaborados con agentes auxiliares usuales.

10.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de diferentes formas de aplicación:

a) Se mezclan 500 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-[p[1-(metilamino-metil)-propil]-fenil]-pirrol con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

15.

20.

25.

b) Se mezcla a fondo 25 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una so-

lución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en unos 70 ml de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V).

El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude

5. por un tamiz III-IIIa luego se mezcla con 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 17,5 gramos de goma arábica, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar y se secan. Las grageas obtenidas pesan 185 mg cada una y contienen 25 mg de materia activa cada una.
- 10.

- c) Se mezclan a fondo 50 g de clorhidrato de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol y 1950 g de masa de supositorios finamente molida (por ejemplo manteca de cacao) y luego se funde. Con la masa fundida homogénea obtenida mediante agitación se cuelan 1000 supositorios de 2 g. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- 15.

- d) Se disuelven 2,5 g de clorhidrato de 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol y 0,10 g de ácido ascórbico en agua destilada y se diluye hasta 100 ml. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una con un contenido de por ejemplo 1 cc que corresponde a un contenido en 25 mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan
- 20.
- 25.

como es usual en caliente.

- e) Se disuelven 2 g de clorhidrato de 1-[p(2-amino-1-metiletíl)-fenil]-pirrol y 4,4 g de glicerina en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan 100 ampollas de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa cada una.
- 5.

Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nueve derivados de pirrol que corresponden a la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Mientras no se indique lo contrario, los derivados de pirrol utilizados como materia de partida son los descritos en la patente francesa nº 1.543.000. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

10.

Ejemplo 1

- A una suspensión de 7,6 g de hidruro de litio y aluminio en 150 cc de éter absoluto se adiciona a gotas la solución de 22,8 g de N,N-dimetil-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida en 600 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se calienta hasta ebullición bajo agitación y reflujo durante 48 horas. Luego el hidruro en exceso se descompone bajo refrigeración mediante adición a gotas de 20 cc de agua. Tras adición de 20 cc de lejía de sosa se separa la fase etérica, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. La amina bruta destila en el tubo de bolas a 130° bajo 0,01-2 Torr. Se obtiene 19,8 g (93% del valor teórico) de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol cristalizado. Este se disuelve en 150 cc de éter y se trata con 68 cc de solución de ácido clorhídrico etérico 1,4-n. El clorhidrato se filtra (18,7g) y recristaliza en etanol. El clorhidrato de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol puro funde a 228-232°.
- 5.
- 10.
- 15.

- Análogamente se obtiene, partiendo de 25,6 g de N,N-dietil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida, 19,6 g (81% del valor teórico) de 1-[p-[2-(dietilamino)-etil]-fenil]-pirrol (puntos de ebullición 130-140°/0,01 torr en el tubo de bolas) que con 9,4 g de ácido fumárico, disueltos en 100 cc de metanol, se transforma en un fumarato, que funde a 123-125° (en isopropanol, 25,1 g).
- 20.

25. Las amidas necesarias como materias de partidas pueden prepararse de la forma siguiente:

- a) 34,0 g de éster etílico del ácido [p-(1-pirrolil)-  
-fenil]-acético y 50 cc de una solución al 30% de dimetila-  
mina en etanol absoluto se calienta a 220° durante 18 horas  
en un autoclave. La mezcla reaccional se concentra y el re-  
siduo recristaliza en isopropanol. Se obtienen 23,5 g (69%  
5. del valor teórico) de N,N-dimetil-2[p-(1-pirrolil)-fenil]-  
-acetamida del punto de fusión 94-96°.

- Análogamente se obtiene bajo utilización de 100 cc  
de dietilamina y calentamiento a 200° durante 15 horas, 25,8  
10. gramos (67% del valor teórico) de N,N-dietil-2-[p-(1-pirro-  
lil)-fenil]-acetamida de punto de fusión 78-81° (en isopro-  
panol).

#### Ejemplo 2

- 9,1 g de hidruro de litio y aluminio, suspendidos  
15. en 1,5 litros de éter absoluto, se calientan hasta ebulli-  
ción bajo agitación. Entre el matraz reaccional y el refri-  
gerador por reflujo existe un dispositivo de extracción pro-  
visto de una frita de vidrio, llenada con 33,0 g de 2-[p-  
-(1-pirrolil)-fenil]-butiramida. En el transcurso de 16 ho-  
20. ras se disuelve del éter refluyente, la amida difícilmente  
soluble en la suspensión de hidruro. Luego la mezcla reaccio-  
nal se hierve a reflujo durante otras 24 horas bajo agita-  
ción. La mezcla reaccional se descompone cuidadosamente a  
continuación bajo refrigeración de hielo mediante adición  
25. a gotas de 20 cc de agua. Tras adición de 30 cc de lejía

- potásica concentrada se separa la capa de éter, la fase acuosa se extrae todavía una vez con 200 cc de éter y los extractos de éter reunidos se secan sobre carbonato potásico. El aceite que permanece tras la evaporación del éter se destila en el tubo de bolas a 140° bajo 0,03 torr. El 1-[p-
5. -[1-(amino-metil)-propil]-fenil]-pirrol obtenido como aceite incoloro (23,6 g, 76% del valor teórico) se transforma con la dosis calculada de solución de ácido clorhídrico étérico en su clorhidrato. Tras recristalización en etanol absoluto, el clorhidrato funde a 176-181°.
- 10.

Ejemplo 3

- 7,1 g de N,N-dietil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-buti ramida, disueltos en 50 cc de éter absoluto, se adicionan a gotas bajo agitación a una suspensión de 2,0 g de hidruro de litio y aluminio en 100 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional empieza con ello a hervir. Se calienta durante otras 48 horas bajo agitación y reflujo hasta ebullición. Tras la descomposición de la mezcla reaccional con 10 cc de agua bajo refrigeración de hielo se adiciona todavía 10 cc de lejía potásica concentrada y se separan las capas. La fase de éter se seca sobre carbonato potásico y se concentra. Así se obtiene 6,8 g de 1-[p[1-(dietilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol oleoso, bruto. Este se disuelve en 20 cc de éter y se adiciona a una solución de 2,8 g de ácido fumárico en (50 cc). El fumarato precipitado tras el concentrado de la solución y enfriado recristaliza en isopropanol y luego funde a 140-141° (7,2 g, 74% del valor teórico).
- 15.
- 20.
- 25.

La amida necesaria como materia de partida se prepara como sigue:

5. a) 11,5 g de ácido 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butílico se disuelven en 300 cc de dioxano seco y se trata con 7,1 g de trietilamina. Luego se adiciona a gotas bajo refrigeración a 10°, 9,6 g de éter isobutílico del ácido clorofórmico en 10 cc de dioxano absoluto. La mezcla reaccional en forma de papilla se agita a continuación todavía durante 15 minutos a 10°. Tras la adición de 5,3 g de dietilamina a 10-25°
10. se agita la suspensión aproximadamente durante unas 15 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla reaccional se concentra a 20 torr y el residuo de la evaporación se distribuye entre 20 cc y 200 cc cloruro metilónico. La fase orgánica se lava con 20 cc de lejía de sosa 2-n y 20 cc de agua, se
15. seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo oleoso se destila en el tubo de bolas a 160° bajo 0,01 torr. Se obtiene 8,9 g (62% del valor teórico) de N,N-dietil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butiramida de punto de fusión 122-124° (en isopropanol).

20. Ejemplo 4

- 9,5 g de 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida se adicionan paulatinamente a 190 cc de solución de diborano 0,85 molar en tetrahidrofurano. Bajo espumado se forma una solución. Esta se deja reposar durante 2-3 días a temperatura ambiente bajo exclusión de humedad luego se concentra a unos

- 20 torr. El residuo se disuelve en metanol (unos 200 cc) y se regula en forma fuertemente ácida con solución etérica de ácido clorhídrico. Luego la mezcla reaccional se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 30 minutos y se
5. concentra de nuevo a presión reducida. El residuo de la concentración se fija en unos 50 cc de agua, se regula mediante lejía potásica concentrada (pH 10-11) y se extrae con un total 30 cc de éter. La fase de éter se separa, se lava con 300 cc de agua y se seca con sulfato magnésico.
10. El éter se evapora y el residuo oleoso de 5,8 g de base bruta se disuelve 50 cc de éter y con la dosis calculada de solución etérica de ácido clorhídrico (por ejemplo 7,3 cc de solución 4,3-n) se transforma en su clorhidrato. La sal precipitada cristalina (6,4 g, 60% del valor teórico)
15. recristaliza un etanol-agua. Así se obtiene clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol puro de punto de fusión 290-293<sup>o</sup> (bajo descomposición).
- En forma análoga se obtiene:
- Bajo utilización de 30,0 g de N-metil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida y 450 cc de solución de diborano 0,95 molar en tetrahidrofuranó, 28,0 g (85% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol bruto, que tras recristalización en metanol funde a 254-256<sup>o</sup> (18,4 g de sustancia pura).
- 20.
25. a) La amida necesaria como materia de partida se obtiene mediante reacción de éter etílico del ácido [p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida

- lil)-fenil]-acético con un gran exceso de la amina respectiva en autoclave a temperatura elevada y presión elevada. La mezcla reaccional se concentra, con tal que se utilice disolvente o aminas no volátiles. El producto reaccional cristalino, 5. bruto se lava con 30-50 cc de éter y se utiliza bruto, o tras recristalización, para la reducción.

Así se obtiene:

- A partir de 15,0 g de éster etílico del ácido [p-(1-pirrolil)-fenil]-acético y 40 g de amoníaco puro (líquido) 10. mediante calentamiento a 200° durante 12 horas, 11,4 g (87% del valor teórico) de 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida de punto de fusión 251-252° (en metanol); y a partir de 68,0 g del mismo éter, 190 g de metilamina y 400 cc de alcohol absoluto mediante calentamiento a 180° durante 15. 12 horas, 52,0 g (82% del valor teórico) de N-metil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida de punto de fusión 174-176° (en metanol).

#### Ejemplo 5

Análogamente al Ejemplo 4 se obtiene:

20. bajo utilización de 7,0 g de p-(1-pirrolil)-hidratropsmida y 100 cc de solución de diborano 1,0-molar en tetrahidrofurano, 5,7 g (87% del valor teórico) de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol bruto, cuyo clorhidrato funde a 228-231 (en metanol absoluto), y 25. bajo utilización de 7,9 g de N-metil-p-(1-pirrolil)-hidratropamida y 110 cc de solución de diborano 0,85 molar en tetra

hidrofurano, 7,7 g de amina oleosa bruta, que con la dosis calculada de solución etérica de ácido clorhídrico en 6,1 g (70% del valor teórico) se transforma en clorhidrato de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol punto de fusión 208-212° (en isopropanol).

5. a) Las amidas necesarias como materias de partida se preparan en forma totalmente análoga al Ejemplo 4 a).

Así se obtiene:

10. a partir de 10,8 g de éter metílico del ácido p-(1-pirrolil)-hidratrópico y 30 g de amoníaco líquido mediante calentamiento durante 10 horas a 200°, 7,0 g (69% del valor teórico) de p-(1-pirrolil)-hidratropamida de punto de fusión 161-163° (en isopropanol), y

15. a partir de 18,8 g del mismo éter y 50 g de metilamina, 7,9 g (42% del valor teórico) de N-metil-p-(1-pirrolil)-hidratropamida de punto de fusión 145-148° (en isopropanol).

#### Ejemplo 6

20. 30,0 g de N-metil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butiramida se hacen reaccionar en forma totalmente análoga al Ejemplo 4 con 700 cc de solución de diborano 0,76-molar en tetrahidrofurano y se elabora. Se obtiene así 30,0 g (90% del valor teórico) del clorhidrato de 1-[p-[1-(metilamino-metil)-propil]-fenil]-pirrol bruto, que tras recristalización en isopropanol funden a 182-185° (19,2 g de sustancia pura).

25. a) La amida necesaria como materia de partida se prepara análogamente al Ejemplo 4 a) mediante calentamiento de

- 77 g de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butírico con 190 g de metilamina en 300 cc de etanol absoluto durante 12 horas a 180° en autoclave. Así se obtienen 54,5 g (75% del valor teórico) de N-metil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butiramida de punto de fusión 166-167°.
- 5.

Ejemplo 7

- Mediante reacción de 14,4 g de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida con 200 cc de solución de diborano 1,0 molar en tetrahidrofurano análogamente al Ejemplo 4 se preparan 10,0 g (73% del valor teórico) de 1-[4-(2-aminocetil)-2-clorofenil]-pirrol bruto, que destila a 120-140° bajo 0,01 torr. De la base se obtiene con 32 cc de solución etérica de ácido clorhídrico 1,4-n, el clorhidrato, que tras recristalización en isopropanol funde a 203-205°. Rendimiento 10,5 g, 63% del valor teórico.
- 10.
- 15.

En forma análoga se obtiene:

- bajo utilización de 10,0 g de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-N-metil-acetamida y 115 cc de solución de diborano 0,85 molar en tetrahidrofurano, 5,7 g (53% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[2-cloro-4-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol de punto de fusión 173-177° (en isopropanol), y
- 20.
- bajo utilización de 26,5 g de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-N,N-dimetil-acetamida y 250 cc de solución de diborano 1,17-molar en tetrahidrofurano, 15,7 g (55% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[2-cloro-4-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol, que tras una recristalización cada vez en
- 25.

isopropanol y etanol absoluto, funde a 210-214°.

a) Las amidas necesarias como materia de partida se preparan análogamente al Ejemplo 4 a).

Así se obtiene:

5. a partir de 30,0 g de éster etílico del ácido [3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-acético y 75 cc de amoniaco líquido mediante calentamiento a 200° durante 12 horas, 25 g de la amida como aceite oscuro. Este se destila en el tubo de bolas a 180-190° bajo 0,04 torr. Mediante recristalización en isopropanol se obtiene 14,4 g (54% del valor teórico) de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-acetamida incolora de punto de fusión 95-96°;
10. a partir de 30,0 g del mismo éster y 60 g de metilamina mediante calentamiento a 180° durante 10 horas y destilación en el tubo de bolas a 170-190°/0,03 torr, 19,0 g (67% del valor teórico) de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-N-metil-acetamida de punto de fusión 118-121° (en isopropanol), y
15. a partir de 30,0 g del mismo éster y 85 g de dimetilamina mediante calentamiento a 150° durante 15 horas y destilación en el tubo de bolas a 160-180°/0,1 torr, 25,5 g (88% del valor teórico) de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-N,N-dimetil-acetamida como aceite turbio, amarillo, que se emplea ulteriormente sin otra purificación.
- 20.

El éster necesario como materia de partida se obtiene mediante 4 horas de ebullición de 40 g de ácido en 200 cc de etanol absoluto y 6 cc de ácido sulfúrico concentrado.

Punto de ebullición 170-190°/0,1 torr, punto de fusión 36-37° (en ligroína).

Ejemplo 8

5. 5,6 g de 3-cloro-4-(1-pirrolil)-hidratropamida se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 4 con 67 cc de una solución de diborano 1,0-molar en tetrahidrofurano. Se obtiene 4,9 g de base bruta, que se disuelven en 50 cc de éter y con la dosis calculada de solución etérica de ácido clorhídrico (por ejemplo 7,0 cc de solución 3,0-n) se transforma en 3,4 g (56% del valor teórico) de clorhidrato. Tras recristalización en isopropanol el clorhidrato de 1-[4-(2-amino-1-metiletil)-2-clorofenil]-pirrol puro funde a 183-186°.
- 10.

a) La amida necesaria como materia de partida puede prepararse de la forma siguiente:

15. 6,0 g de ácido 3-cloro-4-(1-pirrolil)-hidratrópico se disuelven en una mezcla de 50 cc de dioxano y 100 cc de cloruro metilénico, se trata con 3,4 g de trietilamina y se enfría a 10°. Bajo agitación y ulterior refrigeración con hielo se adiciona a gotas a 8-12°, 4,9 g de éster isobutílico del ácido clorofórmico. La mezcla reaccional se agita durante otros 20. 10 minutos a 8-12°. Luego se hace pasar sin ulterior refrigeración y durante 10 minutos, una fuerte corriente de amoníaco seco. La mezcla reaccional se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente y se elabora ulteriormente análogamente al Ejemplo 3 a). Así se obtiene la 3-cloro-4-(1-pirrolil)-hidratropamida como aceite amarillento,
- 25.

que destila a 130-140°/0,01 torr.

Ejemplo 9

- A una suspensión de 5,1 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter absoluto se adiciona a gotas bajo
5. agitación una solución de 10,4 g de N-[p-(1-pirrolil)-fene-  
til]-acetamida en 200 cc de 1,2-dimetoxietano. Tras finali-  
zar la adición, la mezcla reaccional se hierve bajo agita-  
ción y reflujo durante 48 horas. La temperatura interior se  
eleva a causa de la evaporación del éter en forma paulatina
10. de 50 a 85°. La mezcla reaccional se trata luego en forma  
de gotas bajo refrigeración de hielo con 10 cc de agua y  
tras adición de 20 cc de lejía potásica concentrada y 300 cc  
de éter se agita vigorosamente. La fase orgánica se separa,  
se seca sobre cloruro cálcico y se concentra en vacío de
15. trompa de agua. Se obtiene tras destilación en el tubo de  
bolas a 130°/0,01 torr, 3,0 g (31% del valor teórico) de  
1-[p-[2-(etilamino)-etil]-fenil]-pirrol. Este se disuelve  
en 5 cc de éter y se trata con 3,2 cc de solución de ácido  
clorhídrico 4,6-n en éter. Así se obtiene su clorhidrato
20. de punto de fusión 265-268° (en etanol-metanol).

La amida necesaria como materia de partida se prepara de la forma siguiente:

- a) 20,0 g de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol (véase  
Ejemplos 4, 12 y 14) se disuelven bajo débil calentamiento
25. en 50 cc de dioxano y luego se trata con 13 cc de anhídrido  
acético. Con ello se establece una reacción exotérmica, es-

5. pontánea. Tras la extinción de la reacción, la mezcla se hierve a reflujo durante todavía 20 minutos. Al enfriar se separa por cristalización 18,9 g (77% del valor teórico) de N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida de punto de fusión 174-177°. Tras recristalización en etanol se eleva el punto de fusión a 177-178°.

Ejemplo 10

10. 4,0 g de N-metil-N-[p-(1-pirrolil)-fenetil]-acetamida se reducen análogamente al Ejemplo 1 mediante 1,0 g de hidru-  
ro de litio y aluminio en 100 cc de éter absoluto. Tras des-  
tilación de la base bruta en el tubo de bolas a 130-140°/0,02  
torr se obtiene 2,3 g (61% del valor teórico) de 1-[p-[2-  
-(etil-metilamino)-etil]-fenil]-pirrol como aceite ámari-  
lento. Se transforma con 2,2 cc de una solución etérica de  
15. ácido clorhídrico 4,6-n en el clorhidrato, que funde a 165-  
-169° (en isopropanol).

20. El material de partida se obtiene análogamente al  
Ejemplo 9 a) mediante acetilación de 4,2 g de 1-[p-[2-(metila-  
mino)-etil]-fenil]-pirrol (véase Ejemplo 4) con 3 cc de anhí-  
drido acético en 10 cc de dioxano. Rendimiento 90%, punto  
de fusión 77-79° (en éter).

Ejemplo 11

25. Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene, partiendo de  
5,7 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter ab-  
soluta y 19,2 g de N,N-dimetil-2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-buti-  
ramida, disuelta en una mezcla de 40 cc de dioxano y 200 cc

- de éter absoluto, 17 g de 1-[p-[1-(dimetil-aminometil)-pro-  
pil]-fenil]-pirrol bruto, como aceite, que solidifica en  
forma cristalina. Mediante reacción con 8,1 g de ácido fu-  
márico disueltos en 150 cc de metanol, y concentrado de la  
5. solución se obtiene el fumarato ácido. Este recrystaliza en  
isopropanol. Así se obtienen 17,5 g de fumarato incoloro de  
punto de fusión 137-140° (65% del valor teórico) análogamen-  
te se obtiene partiendo de 24,6 g de N,N-dimetil-p-(1-pirro-  
lil)-hidratropamida, disueltos en 100 cc de éter absoluto y  
10. 7,7 g de hidruro de litio y aluminio, suspendidos en 400 cc  
de éter absoluto, 20,5 g de 1-[p-[2-(dimetilamino)-1-metil-  
-etil]-fenil]-pirrol bruto, que, disuelto en 300 cc de éter  
y tratado con 30 cc de solución etérica de ácido clorhídrico  
3-n, da 24,0 g (89% del valor teórico) de su clorhidrato,  
15. punto de fusión 227-230° (en isopropanol).

Las amidas necesarias como materias de partida se  
preparan análogamente al Ejemplo 3 a). Así se obtiene:

- a) A partir de 30,0 g de ácido 2-[p-(1-pirrolil)-fe-  
nil]-butírico, 18,5 g de trietilamina, 26,8 de éster isobu-  
20. tílico del ácido clorofórmico y 10 g de dimetilamina (gas),  
19,5 g (56% del valor teórico) de N,N-dimetil-2-[p-(1-pirro-  
lil)-fenil]-butiramida de punto de fusión 109-110° (en iso-  
propanol).
- b) A partir de 23,0 g de ácido p-(1-pirrolil)-hidra-  
25. trópico, 13,1 g de dietilamina, 16,8 g de cloruro de ácido  
pivalínico y 6 g de dimetilformamida en forma gaseosa, 24 g

de N,N-dimetil-p-(1-pirrolil)-hidratropamida oleosa, de color anaranjado, que puede reducirse sin ulterior purificación.

Ejemplo 12

5. A una suspensión de 3,2 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter absoluto se adiciona a gotas rápidamente una solución de 7,0 g de 1-[p-[1-(N-carboetoxi-aminometil)-propil]-fenil]-pirrol en 100 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 42 horas y se agita. Tras el enfriado y descomposición con 10 cc de agua seguido de 20 cc de lejía potásica concentrada, se separa la fase de éter y se seca sobre potasa. Mediante concentración de la solución de éter se obtiene 3,8 g (67% del valor teórico) de 1-[p-[1-(metilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol como cristales incoloros. El clorhidrato funde a 182-185° (en isopropanol).
- 10.
- 15.

El uretano necesario como materia de partida se prepara de la forma siguiente:

20. a) A una solución de 7,6 g de 1-[p-[1-(aminometil)-propil]-fenil]-pirrol (véase Ejemplo 2) y 3,5 g de trietilamina en 100 cc de cloruro metilénico se adiciona a gotas bajo agitación y refrigeración, 4,3 g de éster etílico de ácido clorofórmico. La mezcla reaccional se agita luego durante 3 horas a temperatura ambiente, se extrae con 10 cc de ácido clorhídrico 2-n, se lava con 10 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico.
- 25.

El aceite que permanece tras la evaporación del disolvente se destila en el tubo de bolas a 150-170°/0,02 torr. Se obtiene 7,3 g (73% del valor teórico) de 1-[p-[1-(N-carboetoxi-aminometil)-propil]-fenil]-pirrol, que tras recristalización en isopropanol funde a 69-70°.

5.

Ejemplo 13

9,5 g de N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetil]-formamida, disueltos en una mezcla de 80 cc de éter y 30 cc de dioxano se adiciona en forma de gotas en el término de unos 20 minutos a una suspensión de 1,6 g de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 15 minutos y se agita. Bajo refrigeración de hielo se descompone luego la mezcla reaccional con 5 cc de agua. La solución de éter se decanta, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Se obtiene 9,0 g (aproximadamente 100% del valor teórico) de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol, cuyo clorhidrato funde a 208-212° (en isopropanol).

10.

15.

20.

La formamida necesaria como materia de partida se obtiene de la forma siguiente:

25.

a) Una mezcla de 6 cc de ácido fórmico exento de agua y 14,5 cc de anhídrido de ácido acético se calienta durante 2 horas a 60° y luego se enfría. Bajo refrigeración de hielo se adiciona a gotas esta mezcla a una solución de 14,0 g de 1-[p-(2-amino-1-metiletíl)-fenil]-pirrol (véase Ejemplo 5) en 100 cc de éter. Tras reposo a temperatura ambiente duran-

te la noche, la mezcla reaccional se lava dos veces con 20 cc, cada vez, de ácido clorhídrico 2-n y una vez con 20 cc de solución de bicarbonato sódico saturada, se seca y concentra.

El residuo de la concentración oleosa da tras el destilado

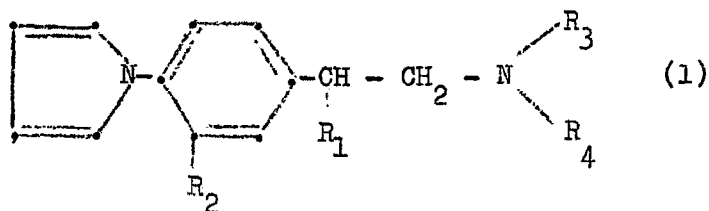
5. en el tubo de bolas a 180-200°/0,01 torr, 15,0 g (94% del valor teórico) de N-[beta-metil-p-(1-pirrolil)fenetil]-formamida como aceite viscoso, turbio.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 15.545/69 del 17.10.69.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de pirrol de la fórmula general I

10.

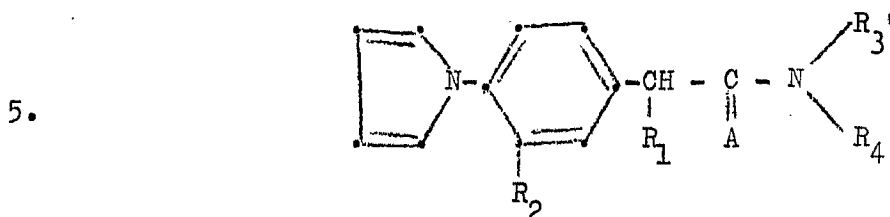


en la que

15.  $\text{R}_1$  significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,  
 $\text{R}_2$  significa hidrógeno o cloro,  
 $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  significan, independientemente entre si, hidrógeno, un grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos,

caracterizado porque se reduce mediante un hidruro complejo un compuesto de la fórmula general II



en la que

10. A significa el radical oxo y al mismo tiempo R<sub>3</sub>' corresponde a la definición indicada bajo la fórmula I para R<sub>3</sub>, o
- A significa dos átomos de hidrógeno y al propio tiempo,
15. R<sub>3</sub>' significa el radical acetílico, el radical fórmilico o un grupo alcóxicarbonílico inferior, mientras que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tienen siempre la significación indicada en la fórmula I,
- y si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.
- 20.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de pirrol.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p.a.

JAIMÉ IGLES

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text "Firmado: JAIMÉ IGLES SANZ HERRERO".