

384598

Case 4-3179⁺A

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C-07 / 61
SUBCLASE	D / K

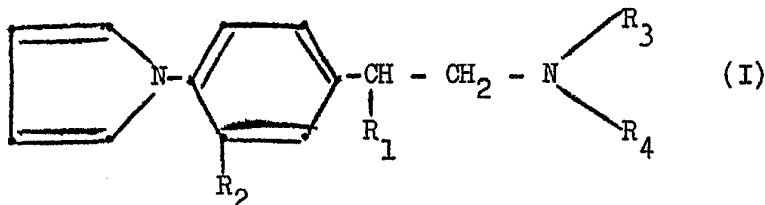
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE PIRROL", a favor de la firma suiza J.R. GEigy A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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



en la que

R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

R₂ significa hidrógeno o cloro, y

R₃ y R₄ 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

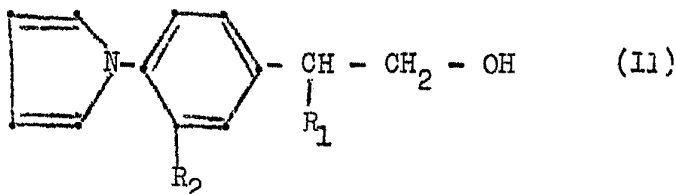
10. actividad suave, es decir actividad no narcótica, analgésica antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]pirrol,
15. 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 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
20. efectuado por la inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinina, así como según L.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. intern.pharmacodyn. 111, 409 (1957), en el retraso de la reacción de dolor a presión en la pata de rata inflamada mediante inyección de levadura. La actividad antiflogística
- 25.

- 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 arábica. 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 sus sales de adición de ácido se hace reaccionar un éster apto para reacción de un alcohol de la fórmula general

5.



con un compuesto de la fórmula general III,

10.



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I

15.

se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

En calidad de ésteres aptos para reacción de alcoholes de la fórmula general II son apropiados por ejemplo,

los ésteres de hidrácidos, en especial bromuros, además

20.

cloruros o yoduros, así como ésteres de ácido sulfónico, en especial ésteres de ácido arensulfónico o ésteres de

ácidos alcansulfónicos inferiores, como ésteres de

ácido p-toluensulfónico o bien ésteres de ácido metan-

sulfónico. Las reacciones se realizan de preferencia en

25.

un medio orgánico apropiado, por ejemplo en un hidrocarburo

- aromático, como benceno, tolueno o xileno, en un alcohol inferior u otro compuesto hidroxílico alifático, como metanol, etanol, n-butanol, 2-metoxietanol, en una cetona, como acetona o 2-butanona, o en un líquido etéreo, como éter dibutílico, éter dimetílico de etilenglicol o de dietilenglicol, tetrahidrofurano o dioxano y/o un exceso en el compuesto de la fórmula general III que reacciona. Un exceso del compuesto de la fórmula III que reacciona se utiliza simultáneamente como agente ligador de ácido, pero también se pueden utilizar como tales, bases orgánicas terciarias, como por ejemplo diisopropiletilamina, piridina o colidina simétrica u otras materias básicas inorgánicas, como por ejemplo carbonato potásico. Las reacciones se realizan a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta 180°, de preferencia entre unos 90° y 130° y en caso necesario en recipiente cerrado.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las materias de partida necesarias de la fórmula general/^{II}se preparan al reducir por ejemplo ésteres alquílicos inferiores de ácidos [p-(1-pirrolil)-fenil]-acéticos, que pueden estar sustituidos correspondiendo a la definición para R₁ y R₂ y que por su parte se describen en la patente francesa nº 1.543.100, con hidruros complejos para formar los alcoholes de la fórmula general II
- 20.

- 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 mamíferos oscilan entre 1 y 100 mg/kg de peso del cuerpo.
5. 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%.

- 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 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 laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgáni-
- 15.
- 20.
- 25.

- 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,
5. 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.
10. 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
15. 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,
20. 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
25. 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 hendiduras 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 por un tamiz III-IIIa luego se mezcla con 16 gramos de almi-

5. dón 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 arábiga, 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 cuelean 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 nuevos derivados de pirrol que corresponden a la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 10.

Ejemplo 1

- 3,4 g de éster [p-(1-pirrolil)-fenetilico] de ácido p-toluensulfónico, disueltos en 25 cc de dimetilformamida, se dejan reposar a temperatura ambiente durante 6-8 días con 25
5. cc de una solución al 33% de dimetilamina en etanol absoluto. El residuo que permanece tras el evaporado del disolvente a presión reducida se disuelve en 50 cc de cloroformo y se lava con 20 cc cada vez de agua y solución de bicarbonato sódico saturado. El aceite que permanece tras el secado sobre sulfato
10. magnésico y evaporado del disolvente se destila en el tubo de bolas. La fracción de 1,5 g de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol bruto que pasa en la destilación tras separado de una cabeza de destilación (hasta 80°/12 torr) a 130-140°/0,01 torr se disuelve en 5 cc de éter y se trata con 1,5 cc
15. de una solución de 4,6-n de ácido clorhídrico en éter absoluto. Los cristales obtenidos se filtran por solución y recristalizan en etanol. Se obtiene 0,9 g (36% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol puro de punto de fusión 228-232°.
20. El éster de ácido toluensulfónico necesario como materia de partida se prepara como sigue:
- a) A una suspensión de 35,0 g de hidruro de litio y aluminio en 700 cc de éter absoluto bajo nitrógeno se adiciona a gotas bajo refrigeración, una solución de 208,0 g de éster
25. etílico del ácido [p-(1-pirrolil)-fenil]-acético en 1,5

- litros de éter absoluto de forma que la reacción permanece bajo control. A continuación, la mezcla reaccional se calienta durante 20 horas a reflujo y agitación hasta ebullición. Bajo refrigeración se descompone luego en forma de gotas con
5. 800 cc de ácido clorhídrico al 20% enfriado con hielo. La fase de éter se separa, se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato sódico y se seca con sulfato magnésico. Tras el evaporado del éter a presión reducida permanecen 166 g (95% del valor teórico) de alcohol p-(1-pirrolil)-fenetílico
10. de punto de fusión 100-102°, que es suficiente puro para la elaboración ulterior.
- b) A partir de 9,0 g de alcohol p-(1-pirrolil)-fenetílico, disueltos en 50 cc de piridina absoluta, se obtiene mediante reacción con 11,5 g de cloruro p-toluensulfónico, análogamente a E. Jenny y S. Winstein, Helv. Chimica Acta 41, 820 (1958), 14,0 g (82% del valor teórico) de éster [p-(1-pirrolil)-fenetílico] de ácido p-toluensulfónico puro, que tras recristalización en isopropanol-dioxano funde a 125-127° (10,5 g, 61% del valor teórico).
15. Ejemplo 2
20. 2,0 g de éster [beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] del ácido p-toluensulfónico y 20 cc de una solución al 33% de metilamina se calientan a 100° durante 10 horas en el autoclave. La mezcla reaccional se evapora, el residuo se fija en
25. 20 cc de agua, se regula en forma ácida con algunas gotas de

ácido clorhídrico concentrado y se lava con 10 cc de éter. La fase acuosa se regula alcalinamente con lejía de sosa concentrada y se extrae con 20 cc de éter. Tras el secado sobre sulfato magnésico se trata la fase de éter con 1,0 cc de ácido clorhídrico etérico 4,6-n. El clorhidrato de 1-[p-[1-(metilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol precipitado (0,7 g, 49% del valor teórico) funde a 183-185° (en isopropanol).

5.

En forma análoga se obtiene bajo utilización de 10 cc de amoníaco líquido y 10 cc de etanol absoluto, el clorhidrato de 1-[p-[1-(aminometil)-propil]-fenil]-pirrol de punto de fusión 176-181° (en isopropanol).

10.

El éster del ácido p-toluensulfónico necesario como materia de partida se obtiene como sigue:

15.

a) 42,5 g de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butírico se reducen con 6,3 g de hidruro de litio y aluminio en 900 cc de éter análogamente al Ejemplo 1 a) para formar 32,0 g (90% del valor teórico) de alcohol beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico de punto de fusión 56-60°.

20.

b) 20,0 g de alcohol beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico disueltos en 100 cc de piridina, se hacen reaccionar con 23,0 g de cloruro del ácido p-toluensulfónico análogamente al Ejemplo 1 b) y tras recristalización en metanol dan 20,2 g (58% del valor teórico) de éster [beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 93-95°.

25.

Ejemplo 3.

- 2,0 g de 1-[p-(2-bromoetil)-fenil]-pirrol y 2,5 g de metilamina se calientan a 100° durante 12 horas en el autoclave junto con 70 cc de metanol. El residuo cristalino (2,4 g) que permanece tras el evaporado del disolvente a presión reducida se disuelve en 10 cc de agua, se regula alcalinamente con 5 cc de lejía de sosa concentrada y se extrae con 50 cc de cloroformo. Tras el secado con sulfato magnésico y evaporado del cloroformo permanece 1,6 g de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol bruto como aceite. La fase bruta se disuelve en 5 cc de éter y mediante adición de 2 cc de solución etérica de ácido clorhídrico 4,3-n precipita el clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol, que tras recristalización en metanol funde a 254-256° bajo descomposición.
- 10.
15. Rendimiento 0,7 g, 37% del valor teórico.

- En forma análoga se obtiene bajo utilización de 5 cc de amoníaco líquido y calentamiento durante 20 horas, 0,6 g (28% del valor teórico) de clorhidrato 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol de punto de fusión 290-293° (descomposición) tras cristalización en etanol-agua.
- 20.

El 1-[p-(2-bromoetil)-fenil]-pirrol necesario como materia de partida se prepara como sigue:

- a) Bromuro p-nitro-fenetílico se reduce según el procedimiento indicado por E. Ferber, Ber. 62, 187-188 (1929)
25. para cloruro p-nitro-fenetílico con cloruro de estaño para

formar clorhidrato de bromuro p-aminofenetílico, punto de fusión 195-200°.

- b) A partir de 3,5 g de clorhidrato de bromuro p-amino-fenetílico se libera con lejía potásica concentrada la base, se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico. El bromuro p-amino-fenetílico bruto (2,7 g) que permanece tras la destilación del éter en vacío de trompa de agua a 30° de temperatura de baño se hierve a reflujo durante 15 minutos en un baño de aceite precalentado a 130° con 30 cc de ácido acético glacial y 1,8 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano.
10. Luego, la mezcla reaccional se concentra a 12 torr y el residuo se destila en el tubo de bolas a 140-150°/0,002 torr. El 1-[p-(2-bromoetil)-fenil]-pirrol cristalino recristaliza en metanol, después de lo cual funde a 101-103°.
15. Ejemplo 4.
- 7,1 g de éster [beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] de ácido p-toluensulfónico, 7 cc de amoníaco líquido y 100 cc de etanol absoluto se disponen juntos y se calienta en el autoclave a 100° durante 14-15 horas. La elaboración se verifica análogamente al Ejemplo 2. Así se obtienen 1,9 g (40% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol de punto de fusión 228-231° (en etanol absoluto).

En forma análoga se obtiene:

25. Bajo utilización de 30 cc de una solución al 33% de metilamina

en etanol absoluto (en lugar de amoniaco) 3,1 g (62% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol de punto de fusión 208-212° (en isopropanol).

5. Bajo utilización de 30 cc de una solución al 33% de dimetilamina en etanol absoluto, 3,4 g (65% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[2-(dimetilamino)-1-metiletíl]-fenil]-pirrol de punto de fusión 227-230° (en isopropanol).

El éster de ácido p-toluen-sulfónico necesario como material de partida se prepara como sigue:

10. a) 52,0 g de éster etílico del ácido p-(1-pirrolil)-hidratrópico y 8,2 g de hidruro de litio y aluminio se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 a). Se obtienen 42,0 g (98% del valor teórico) de alcohol beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenético bruto de punto de fusión 74-76° que puede utilizarse para la reacción siguiente sin otra purificación.
15. b) 29,0 g de alcohol beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenético se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 b) en 150 cc de piridina con 35,0 g de cloruro p-toluensulfónico y luego se vierte sobre aproximadamente 1 litro de mezcla de hielo-agua. Tras recristalización en metanol, se obtiene 47,4 g (73% del valor teórico) de éster [beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenético] del ácido p-toluensulfónico, de punto de fusión 98-101°.

Ejemplo 5

25. 2 cc de amoniaco líquido se disuelven en 50 cc de

etanol absoluto y se calienta en el autoclave a 100° durante 10 horas junto con 2,0 g de éster [3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenético] del ácido p-toluensulfónico. Tras elaboración análogamente al Ejemplo 2 se obtiene 0,6 g (44% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol de punto de fusión 203-205° (en etanol absoluto).

5. En forma análoga se obtiene bajo utilización de 6 cc de una solución al 33% de metilamina en etanol absoluto en lugar de amoníaco, 0,95 g (65% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[2-cloro-4-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol de punto de fusión 173-177° (en isopropanol).

El éster de ácido p-toluensulfónico necesario como materia de partida se prepara de la forma siguiente:

15. a) 26,3 g de éster etílico del ácido [3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-acético, disueltos en 500 cc de éter absoluto, se adicionan a gotas bajo agitación a una suspensión de 4,1 g de hidruro de litio y aluminio en 300 cc de éter absoluto, de forma que hierve la mezcla reaccional. Tras la adición a gotas del éster se hierve a reflujo la mezcla reaccional todavía durante 4 horas y se descompone bajo refrigeración de hielo con 20 cc de agua y 10 cc de lejía potásica concentrada. La fase de éster se separa y concentra, se disuelve en 300 cc de etanol y se deja reposar durante 1 hora a 20-30° tras adición de 25 cc de lejía de sosa 2-n. Tras el evaporado del etanol a presión reducida se trata el residuo de la

20.

25.

evaporación con 20 cc de agua y se extrae con 200 cc de éter. La fase de éter se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. La destilación en el tubo de bolas a 140°/0,01 torr da 13,0 g (59% del valor teórico) de alcohol 3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenetílico como aceite, que solidifica para formar una masa de cristales de punto de fusión 58-62°.

5.

b) 12,6 g de alcohol 3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenetílico, 70 cc de piridina y 14 g de cloruro de ácido p-toluen sulfónico se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 b).

10.

Así se obtiene 15 g (70% del valor teórico) de éster [3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenetílico] del ácido p-toluensulfónico, oleoso, bruto. Una prueba, cromatografiada en gel silíceo, muestra n_D^{22} 1,590.

Ejemplo 6

15.

10,0 g de éster [beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] del ácido p-toluensulfónico (compárese Ejemplo 2 b)) se disuelven en 100 cc de etanol absoluto y se calienta a 120° en el autoclave durante 15 horas con 100 cc de una solución al 33% de dimetilamina en etanol absoluto. Tras la elaboración de la

20.

mezcla reaccional análogamente al Ejemplo 2 se obtiene 4,2 g (63%) de 1-[p-[1-(dimetilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol, que se trata con la dosis equivalente de ácido fumárico, que da fumarato cristalino de punto de fusión 137-140° (en isopropanol).

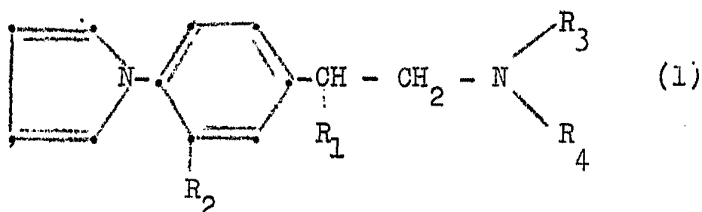
mt.

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.

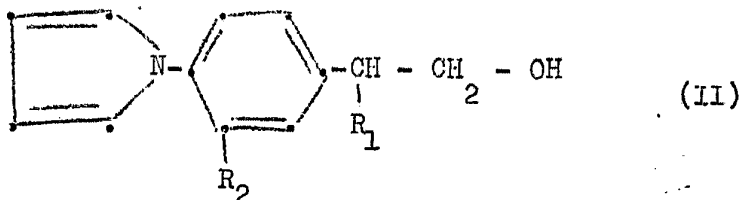


en la que

- R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
15. R_2 significa hidrógeno o cloro,
- R_3 y 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 hace reaccionar un éster apto para reacción de un alcohol de la fórmula general II



con un compuesto de la fórmula general III



10. en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen la significación arriba indicada,

15. 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.

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

20. Según se describe y reivindica en la presente nota reivindicatoria que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN



Firmado: ROGEL SANZ HERRERO