

384604



Case 4-3179+G

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLAS. <u>C01 A61</u>
SUBCLAS. <u>D</u> <u>K'</u>

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

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

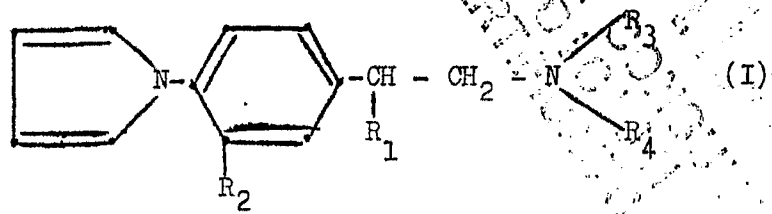
= . =

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

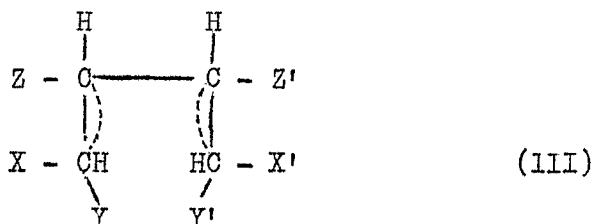
- R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
R₂ significa hidrógeno o cloro,
R₃ significa un grupo metílico o etílico, y
5. R₄ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no
se han descrito hasta el presente.

- 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. 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 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
20. de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial
- 25.



- 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol, se muestra por ejemplo en cobayos en el 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 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-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
5. ratas, las que tras 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.
- 10.
15. 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 reumáticas, artríticas y otras inflamatorias.
- 20.

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



5. en la que
- X y X' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas R-O- y R-CO-O-, en donde R representa un radical de hidrocarburo eventualmente halosustituido, además átomos de cloro o de bromo, o X' junto con Y' significa asimismo el radical oxo = O,
10. Y e Y' significan, independientemente entre sí, radicales de las fórmulas arriba definidas R-O- ó R-CO-O-, o significan ambos juntos el radical epoxi -O-, o cada uno junto con Z o bien Z' un enlace adicional que corresponde a las líneas de trazos, y
15. Z y Z' significan hidrógeno a no ser que tengan la significación precitada,
20. en presencia o ausencia de un diluyente y/o un agente de condensación



- De los compuestos de la fórmula general III, que pueden utilizarse en lugar de aldehído succínico, se citan como ejemplos de derivados del aldehído succínico monómero, de cadena abierta, los acetales, como por ejemplo, el acetal mono-dietílico, el acetal bis-dimetílico, del acetal bis-dietílico de aldehído succínico, los acilales, como el 1,1-diacetato de aldehído succínico (4,4-diacetoxi-butiraldehído), los éteres enólicos, como el 1,4-difenoxi-butadieno, los ésteres enólicos, como el 1,4-diacetoxi-butadieno. Los compuestos de la fórmula general III, en los que Y e Y' forman juntos el radical epoxi, son derivados formales del tetrahidrofurano, que, según la significación de X y X', reaccionan como los acetales o acilales del aldehído succínico o bien como alfa-haloésteres. Tales compuestos son por ejemplo,
5. 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos y derivados, como 2,5-dimetoxi-, 2,5-dietoxi-, 2,5-dipropoxi-, 2,5-dibutoxi-, 2,5-bis-aliloxi-, 2,5-bis-(2-cloroetoxi)-, 2,5-difenoxi-, y 2,5-bis-(3,4-xililoxi)-tetrahidrofurano, además 2,5-
10. diaciloxi-tetrahidrofuranos, como 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano, así como 2,5-dihalo-tetrahidrofuranos, como 2,5-dicloro-tetrahidrofurano y 2,5-dibromo-tetrahidrofurano, y por último asimismo compuestos, que al mismo tiempo incluyen dos tipos, como 2-cloro-5-(2-cloroetoxi)-
15. tetrahidrofurano y 2-aliloxi-5-cloro-tetrahidrofurano.
20. 25.

Como medio para la reacción según la invención

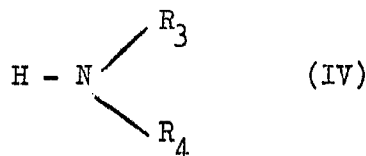


es apropiado en la utilización del aldehído succínico libre o bien liberado in situ, cualquier disolvente, en el que ese es soluble, por ejemplo metanol, dioxano conteniendo agua o ácido acético.

5. Los acetales y acilales del aldehído succínico, así como los derivados cíclicos, del tipo acetal, se hacen reaccionar ventajosamente en ácido acético como disolvente y agente de condensación. La reacción de compuestos de la fórmula general III, en la que X y/o Y' son átomos de halógeno, se efectúa por ejemplo en disolventes orgánicos inertes, como cloroformo, benceno o tolueno. La temperatura reaccional se halla de preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente utilizado, en donde la zona más inferior puede especialmente entrar en consideración para los halo-compuestos ultimamente citados.
- 10.
- 15.

Si se hace reaccionar en primer lugar derivados p-nitro de haluros fenéticos y haluros beta-alquil-fenéticos con compuestos de la fórmula general IV

20.



y luego se reduce el grupo nitro, se alcanzan las materias de partida de la fórmula general II



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

5. 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, tetrahidrofurano o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y la sal precipitada, se separa
10. inmediatamente o tras adición de un segundo líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico y metanol o acetona.

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

15. 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
20. 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,
25. ácido ascórbico, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido embónico o ácido 1,5-naftalindisulfónico.



- 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
15. 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
20. laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgáni-
- 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, 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.
- 5.
- 10.

- 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.
- 15.
- 20.

- 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, acu soluble,
- 25.



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:

15.

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.

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 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.

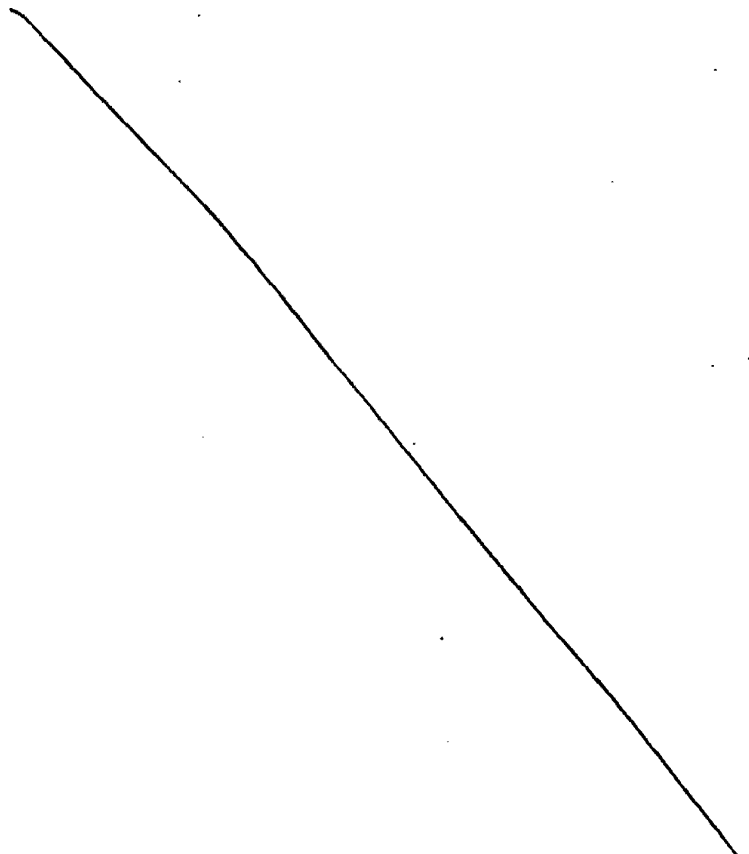
- d) Se disuelven 2,5 g de clorhidrato de 1-[4-(2-dimetilaminoetil)-2-clorofenil]-pirrol y 0,10 g de ácido ascórbico en agua destilada y se diluye hasta 100 ml. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una con un contenido de por ejemplo 1 cc que corresponde a un contenido en 25 mg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

- 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.





Ejemplo 1

- 6,7 g de p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina [Kindler et al., Arch. Pharmazie 283, 184 (1950)] se disuelven en 80 cc de ácido acético glacial y se hierve a reflujo durante una hora con 5,5 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano. La mezcla reaccional se concentra a 12 torr. La destilación del residuo negro en el tubo de bolas a 140-150°/0,02 torr de 5,4 g de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol como aceite casi incoloro, que cristaliza en parte. Se disuelve en 50 cc de éter y con 7,5 cc de solución de ácido clorhídrico etérico 3,3-n se transforma en el clorhidrato (4,8 g, 46% del valor teórico). Tras recristalización en metanol, el clorhidrato de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol funde a 228-232°.
- 5.
- 10.
15. En forma análoga se obtienen bajo utilización de 7,7 g de p-amino-N,N-dietyl-fenetilamina, 3,8 g (38% del valor teórico) de 1-[p-[2-(dietylamino)-etil]-fenil]-pirrol, que se transforma en su fumarato de punto de fusión 123-125°.

Ejemplo 2

- 3,3 g de p-amino-N,beta-dimetil-fenetilamino, disueltos en 35 cc de ácido acético glacial, se hierven a reflujo durante 1 hora bajo adición de 2,7 g de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano. La mezcla reaccional se concentra luego bajo presión reducida. El residuo negro se distribuye entre 100 cc de éter y 20 cc de lejía de sosa 2-n. La capa de éter se se-
- 20.
- 25.



para, se lava con 10 cc de agua y se seca sobre sulfato sódico. El aceite que permanece tras la evaporación del éter se destila en el tubo de bolas a 120°/0,01 torr y de 2,4 g (55% del valor teórico) de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol. Su clorhidrato funde a 203-212°.

En forma análoga se obtienen bajo utilización de 3,5 g de beta-etil-p-amino-N-metil-fenetilamina, 2,5 g (54% del valor teórico) de 1-[p-[1-(metilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol (punto de fusión del clorhidrato 182-185°).

10. Las materias de partida pueden prepararse de la forma siguiente:

a₁ ácido p-aminohidratrópico [Liebig's Ann. d. Ch. 621, 34 (1959)] se esterifica en forma usual con etanol absoluto y da el éster etílico de punto de ebullición 110-115°/0,01 torr, 10,0 g de éster etílico del ácido p-aminohidratrópico y 20 g de metilamina se calientan a 180° durante 10 horas en el autoclave. Tras el evaporado de la metilamina excedente se destila la mezcla reaccional en el tubo de bolas a 150-160°/0,2 torr. Se obtienen 7,9 g (86% del valor teórico) de p-amino-N-metil-hidratropamida.

a₂ en forma análoga se obtienen a partir de 10,0 g de éster etílico del ácido 2-(p-aminofenil)-butírico, 7,5 g (81% del valor teórico) de 2-(p-aminofenil)-N-metil-butiramida como aceite viscoso.

25. b₁ a 110 cc de una solución 2,1 molar de diborano en



- tetrahidrofurano absoluto (THF) se adiciona a gotas bajo refrigeración de hielo y agitación 7,9 g de p-N-metil-hidratro p_{amida}, disueltos en 80 cc de THF absoluto y luego se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente bajo exclusión de humedad. La elaboración se verifica análogamente al Ejemplo 4. Así se obtienen 5,0 g (69% del valor teórico) de p-amino-N,beta-dimetil-fenetilamina, que destila en el tubo de bolas a 120-130°/0,1 torr.
- 5.
- b₂ Análogamente al Ejemplo b₁ se obtiene, partiendo de 10. 7,4 g de 2-(p-aminofenil)-N-metil-butiramida, 5,2 g (75% del valor teórico) de beta-etil-p-amino-N-metil-fenetilamina, (punto de ebullición 135-140°/0,1 torr en el tubo de bolas).
- Ejemplo 3
- Análogamente al Ejemplo 36 se hacen reaccionar y 15. elaboran 3,0 g de p-amino-N-metil-fenetilamina y 2,7 g de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano en 30 cc de ácido acético glacial. Así se obtiene 1,7 g (41% del valor teórico) de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol de punto de ebullición 120-130°/0,1 torr, cuyo clorhidrato funde a 254-256°.
20. La materia de partida se prepara de la forma siguiente:
- a) 11,5 g de bromuro p-nitrofenético se disuelven en una mezcla de 20 cc de dioxano y 100 cc de etanol absoluto y se deja reposar a temperatura ambiente durante 6 horas 25. con 25 cc de bencilmetilamina. La mezcla reaccional se con-



centra primero a 20 torr, luego a 0,1 torr y una temperatura de baño de 80-100°. El residuo de la concentración se distribuye entre 150 cc de éter y 30 cc de lejía de sosa 2-n y la fase etérica se lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se destila a 140-150°/0,05 torr y da 12,9 g (95% del valor teórico) de N-bencil-N-metil-p-nitrofenetilamina.

5. b) 11,7 g de N-bencil-N-metil-p-nitro-fenetilamina se disuelven en 150 cc de etanol, se trata con 21 cc de ácido clorhídrico 2-n y se hidrogena hasta la detención bajo adición de 2 g de carbón paladiado (5%) a temperatura ambiente y presión atmosférica (fijación 4 equivalentes molares). El catalizador se filtra, el disolvente se evapora y la base se libera con lejía de sosa concentrada y se extrae con éter. 10. La base bruta se destila en el tubo de bolas a 100-110°/0,2 torr y da 4,8 g (74% del valor teórico) de p-amino-N-metil-fenetilamina de punto de fusión 84-88°.

Ejemplo 4

Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene a partir de 20. 2,3 g de beta-etil-p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina, 1,6 g de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y 20 cc de ácido acético glacial, 2,1 g (72% del valor teórico) de 1-[p-[1-dimetilamino metil)-propil]-fenil]-pirrol, cuyo fumarato ácido funde a 137-140°.

25. La materia de partida se prepara como sigue:



a) 27,0 g de éster etílico del ácido 2-(p-aminofenil)-butírico y 80 g de dimetilamina dan análogamente al Ejemplo 2 a₁, 12,9 g (48% del valor teórico) de 2-(p-aminofenil)-N,N-dimetil-butiramida de punto de fusión 88-95°.

5. b) la reducción de 12,9 g de la butiramida sustituida con 100 cc de una solución de diborano 2-n en THF análogamente al Ejemplo 2 b₁ da 7,7 g (64% del valor teórico) de beta-etil-p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina de punto de ebullición 120-125°/0,1 torr (tubo de bolas).

10. Ejemplo 5

A una solución de 4,9 g de p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina y 6 cc de piridina en 40 cc de cloroformo se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 4,3 g de 2,5-di

15. cloro-tetrahidrofurano (H. Gross, Chem. Ber. 95, 83 (1962)) en 20 cc de cloroformo. Luego se deja reposar la mezcla reaccional durante 2-3 horas, se sacude con 30 cc de lejía de sosa 4-n y la solución clorofórmica se seca sobre carbonato potásico. El residuo que permanece tras el evaporado del cloroformo se destila en el tubo de bolas a 140°/0,02 torr y da 20. 2,1 g (32% del valor teórico) de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol; punto de fusión del clorhidrato 228-232° (en isopropanol)

Ejemplo 6

25. 3,3 g de p-amino-N,beta-dimetil-fenetilamina (véase Ejemplo 2 b₁), 3,8 g de 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano y 40



- cc de ácido acético glacial se hierven a reflujo durante 1 hora y se elaboran como en el Ejemplo 2. Así se obtienen 2,1 g (48% del valor teórico) de 1-[p-[1-metil-2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol; punto de fusión del clorhidrato 208-212° (en isopropanol).
- 5.

En forma análoga se obtiene bajo utilización de 3,3 g de p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina, 2,4 g (55% del valor teórico) de 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol, punto de fusión del clorhidrato 228-232°.

10. Ejemplo 7

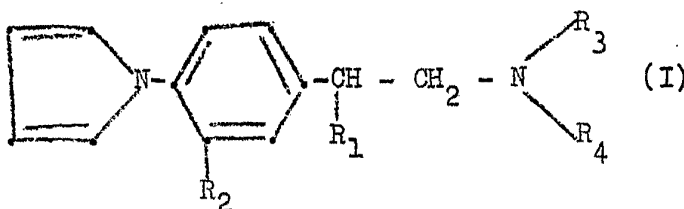
- 3,8 g de 2,5-diacetoxi-tetrahidrofurano se agitan a temperatura ambiente con 20 cc de ácido clorhídrico 0,1-n (unos 20 minutos) hasta que se origina una solución homogénea de dialdehidosuccínico. Tras adición de una solución de 3,3 g de p-amino-N,N-dimetil-fenetilamina y 1,2 g de ácido acético glacial en 10 cc de dioxano y 5 cc de agua se hierve a reflujo durante 1 hora la mezcla reaccional. El residuo que permanece tras el concentrado a presión reducida se distribuye entre 100 cc de éter y 20 cc de lejía de sosa 2-n.
- 15.
20. La fase de éter se separa, se seca sobre sulfato sódico y se destila en el tubo de bolas a 140°/0,02 torr. Se obtienen 1,9 g (44% del valor teórico) de 1-[p[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]-pirrol, cuyo clorhidrato funde a 228-232°.



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



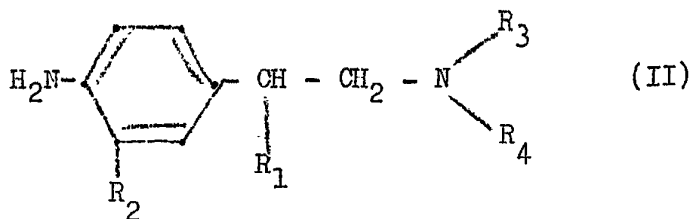
10.

en la que

- R_1 significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,
- R_2 significa hidrógeno o cloro,
15. R_3 significa el grupo metílico o etílico, y
- R_4 significa hidrógeno, un grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la

20. fórmula general II



5. en la que

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

con aldehído succínico monómero o polímero o un derivado funcional apto para reacción, abierto o cíclico, del aldehído succínico monómero 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.

10.

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

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 Octubre 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: ROQUÉS SANZ HERRERO