



ES	11	NUMERO	A 1
	21	436.298	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4846/74	5.4.74.	Suiza.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRROL.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

Hans Blattner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a nuevos derivados de pirrol de fórmula general I



5 donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno, en caso dado sustituido y R significa un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, halógenoalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior libre, esterificado o eterado, un grupo oxoalquilo inferior o un grupo carboxialquilo inferior, libre o esterificado, así como a sus sales, procedimientos para la obtención de
10 los nuevos compuestos, medicamentos que contienen a éstos y el empleo de los nuevos compuestos como medicamentos.

En los compuestos de fórmula general I, un resto 9,10-fenantrileno, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, un resto sustituido una o varias veces, por ejemplo, dos veces. En cas
15 de que el resto fenantrileno esté sustituido se da preferencia a un resto sustituido una o dos veces y, en especial, a un resto 9,10-fenantrileno sustituido en forma simple.

Los sustituyentes en el resto 9,10-fenantrileno pueden ser, por ejemplo, halógeno, grupos alquilo inferior, alcoxi inferior,
20 inferior, trifluórometilo o nitro. Como halógeno, estos sustituyentes son preferentemente flúor, cloro o bromo.

El resto R puede ser un grupo hidroxialquilo inferior eterado con un alcohol, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior-alquilo, especialmente un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior
25 o un grupo monoarilmetoxi-alquilo inferior o diarilmetoxi-alquilo inferior, por ejemplo, un grupo benciloxi-alquilo inferior o bien difenilmetoxi-alquilo inferior. El grupo hidroxialquilo inferior puede estar también eterado con un alcohol heterocíclico,

por ejemplo, con un 2-oxacicloalcanol, tal como tetrahidropiran-2-ol. Además, el resto R puede ser un grupo hidroxialquilo inferior esterificado con un ácido carboxílico. Ejemplos de tales ácidos carboxílicos son los ácidos arilcarboxílicos, tales como el ácido benzóico, los ácidos arilalquilcarboxílicos tales como el ácido fenilacético, o los ácidos de alcano y especialmente los ácidos de alcano inferior, tales como el ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico.

Además, el resto R puede ser un grupo carboxialquilo inferior esterificado con un alcanol, arilalcanol o con un alcohol alicíclico o heterocíclico. Como alcoholes sean mencionados preferentemente los alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, o propanol, como arilalcoholes, por ejemplo, el alcohol benzílico o alcohol fenético, como alcoholes alicíclicos el ciclopropilmetanol, ciclohexanol, ciclohexanol, ciclohexilmetanol o ciclohexilmetanol y como alcoholes heterocíclicos, por ejemplo, el alcohol furfurílico o tetrahidrofurfurílico, ó 2-tiofenmetanol o tetrahidro-2-tiofenmetanol.

Los sustituyentes en el resto 9,10-fenantrileno y el resto R contienen como grupos alquilo preferentemente hasta 8 y especialmente 1 a 6 átomos de carbono. Estos grupos alquilo, que pueden ser de cadena recta o ramificada son, por ejemplo, el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo y el grupo octilo.

Como grupos alcoxi inferior pueden contener los sustituyentes en el resto 9,10-fenantrileno, por ejemplo, 1 a 6 y, especialmente, 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alcoxi, que pueden ser de cadena recta o ramificada, son, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentil

oxi, isopentiloxi o el grupo hexiloxi.

5 Como grupos alqueno inferior contiene el resto R preferentemente 3 a 4 átomos de carbono y especialmente 3 átomos de carbono. Este grupo alqueno se presenta, por ejemplo, como grupo alilo ó 2-metililo.

10 Como grupo halógenoalquilo inferior contiene el resto R preferentemente 2 a 5 átomos de carbono. Este grupo halógenoalquilo inferior, que puede ser de cadena recta o ramificada, se presenta, por ejemplo, como 2-cloroetilo, 2- ó 3-cloropropilo, 2-metilo, 3-cloropropilo, 3-clorobutilo, 2,2-dimetil-3-cloropropilo. Además, entran en consideración los grupos correspondientes que en lugar de cloro contienen bromo o flúor.

15 Como grupos oxoalquilo inferior puede contener el resto R, por ejemplo, 2 a 8 y, especialmente, 2 a 6 átomos de carbono. Este grupo oxoalquilo puede ser, por ejemplo, el grupo 2-oxoetilo, 2- y 3-oxopropilo, 3-oxobutilo, 3-oxo-4-metilpentilo, 3-oxo-4,4-dimetil-pentilo.

20 Como grupo hidroxialquilo inferior contiene el resto R 2 a 8 y, preferentemente, 2 a 6 átomos de carbono. El grupo hidroxialquilo, que puede ser de cadena recta o ramificada, puede ser, por ejemplo, el grupo 2-hidroxi-etilo, 1-metil-2-hidroxi-etilo, 2- ó 3-hidroxi-propilo, 1- ó 2-metil-2-hidroxi-propilo, 1- ó 2-metil-3-hidroxi-propilo, 2-, 3- ó 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-4-metil-pentilo o el grupo 3-hidroxi-4,4-dimetil-pentilo.

25 Como grupo alcoxi inferior-alquilo inferior contiene el resto R, por ejemplo, 3 a 10 y, preferentemente, 3 a 6 átomos de carbono. Este grupos alcoxi-alquilo puede ser, por ejemplo, el grupo 2-metoxi- ó 2-etoxi-etilo, el grupo 2- ó 3-metoxi-propilo, el grupo 2- ó 3-etoxi-propilo, el grupo 2- ó 3-propoxi-propilo, 2-, 3- ó 4-metoxi-butilo, 2-, 3- ó 4-etoxi-butilo, 2-, 3-

30

ó 4-propoxi-butilo, el grupo 2-, 3- ó 4-butoxi-butilo, y el grupo 3-metoxi-4,4-dimetil-pentilo o el grupo 3-propoxi-4,4-dimetil-pentilo.

5 Como grupo alcanoiloxi inferior-alquilo inferior contiene el resto R, por ejemplo, 3 a 10 y preferentemente 3 a 7 átomos de carbono. Este resto puede ser, por ejemplo, el grupo 2-formiloxi-etilo, 2-acetoxi-etilo, 2-propioniloxi-etilo, 2- ó 3-acetoxi-propilo, el grupo 2-metil-3-acetoxi-propilo, 2- ó 3-propioniloxi-propilo, el grupo 2-, 3- ó 4-acetoxi-butilo, el
10 grupo 2-, 3- ó 4-propioniloxi-butilo o el grupo 3-propioniloxi-4,4-dimetil-propilo.

Como grupo carboxialquilo inferior contiene el resto R, por ejemplo, 2 a 8 y, preferentemente, 2 a 6 átomos de carbono. El grupo carboxialquilo inferior puede ser, por ejemplo, carboxi-metilo, 2-carboxi-etilo, 2-metil-2-carboxi-etilo, 3-carboxi-propilo, 1- ó 2-metil-3-carboxi-propilo, 5-carboxi-pentilo o el
15 grupo 7-carboxi-heptilo.

Como grupo alcoxi inferior-carbonil-alquilo contiene el resto R, por ejemplo, 3 a 8 y preferentemente 3 a 6 átomos de
20 carbono. Tales grupos de alcoxycarbonilalquilo son, por ejemplo, el grupo metoxi-, etoxi- o propoxi-carbonilmetilo, el grupo 2-metoxi-, 2-etoxi- ó 2-propoxi-carboniletilo, el grupo 2- ó 3-metoxicarbonil-propilo, el grupo 2- ó 3-etoxicarbonilpropilo, el grupo 2- ó 3-propoxicarbonilpropilo, el grupo 2-, 3- ó 4-metoxi-
25 carbonilbutilo, 2-, 3- ó 4-etoxicarbonilbutilo o el grupo 3-metoxicarbonil-, 3-etoxicarbonil- o el grupo 3-propoxicarbonil-4,4-dimetil-butilo.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antireserpínico, que se puede demostrar en administración i.p. ó p.o. en dosis de 3-10 mg/kg en
30

el ensayo de hendidura del párpado de la rata. Adicionalmente, los compuestos tienen en el mismo animal de ensayo un efecto antitetra benzazínico, como se puede demostrar en administración i.p. en dosis de 10-40 mg/kg. Además de estas propiedades, estos nuevos compuestos muestran en el ratón, en administración i.p. en dosis de 10 mg/kg y superiores un efecto amortiguador del sistema central como se puede recoger en el ensayo de motilidad de orientación en el ratón. Las mencionadas propiedades farmacológicas caracterizan a los nuevos compuestos como antidepresivos.

Además, los nuevos compuestos de pirrol pueden servir como productos de partida o productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente terapéuticamente activos.

Son de destacar los compuestos de pirrol de fórmula I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituído y R significa un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, halógenoalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior libre, esterificado o eterado, un grupo oxoalquilo inferior o un grupo carboxialquilo inferior libre o esterificado, así como las sales de tales compuestos. Son de destacar además los compuestos de pirrol de fórmula I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituído y R significa un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, halógenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcancilloxi inferior-alquilo inferior, oxoalquilo inferior, carboxialquilo inferior o un grupo alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, así como las sales de tales compuestos. Son de destacar especialmente los compuestos de pirrol de fórmula I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituído y R significa un grupo alquilo infe-

rior con 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alilo, un grupo hidroxialquilo inferior con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior con 3 a 5 átomos de carbono, así como las sales de tales compuestos.

5 Son de destacar muy especialmente los siguientes compuestos de pirrol comprendidos bajo la fórmula I:

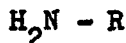
El 2-metil-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol, el 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol, el 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol, el 2-alil-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol, el 2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol-2-etanol, el 2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol-2-propanol, el 2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol, así como las sales de estos compuestos. De los compuestos mencionados es de destacar muy especialmente el 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz[e,g]isoindol. Este compuesto actúa en el ensayo de hendedura del párpado en la rata en una dosis de 3 mg/kg i,p.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales se obtienen según la presente invención condensando un diéster reactivo de un diol de fórmula II

20



con un compuesto de fórmula III



25

donde Ph y R tienen el significado indicado bajo la fórmula I, y en caso dado el compuesto obtenido de fórmula I se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

Como diésteres reactivos de un diol de fórmula general II se pueden emplear los ésteres de ácidos inorgánicos fuertes, tales como, por ejemplo, éster de ácido bis-clorhídrico, ácido bis-iodhídrico o especialmente el éster del ácido bis-bromhídrico o el éster del ácido bromhídrico-clorhídrico. Además, se pueden emplear también los ésteres de ácidos orgánicos, por ejemplo, los ésteres de ácido sulfónico tales como el éster del ácido metanosulfónico, del ácido bencenosulfónico, del ácido p-cloro- o p-bromo-bencenosulfónico o del ácido p-toluenosulfónico. Estos ésteres de los compuestos de fórmula general II se condensan preferentemente en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de reacción de 20-130°C. Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como benceno o tolueno, los hidrocarburos halogenados, tal como cloroformo, los alcoholes inferiores tales como etanol y especialmente metanol, líquidos eterosos, tales como éter o dioxano, así como los alcanoles inferiores, por ejemplo, acetona, metiletilcetona o dietilcetona o las mezclas de tales disolventes, por ejemplo, benceno-metanol.

La reacción según la presente invención de un mol-equivalente de diéster de un diol de fórmula general II con un mol-equivalente de base libre de fórmula general III se disocian dos mol-equivalentes de ácido, que preferentemente se ligan a un aceptor de ácido. Como agentes aceptores de ácido son adecuados, por ejemplo, los carbonatos alcalinos tales como carbonato potásico o, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos tales como hidróxido sódico o potásico, además las bases orgánicas terciarias, tales como piridina o la N-etil-diisopropilamina, y, especialmente, base en exceso de fórmula general III.

Los productos de partida de fórmula II son conocidos,

por ejemplo, el 9-clorometil-10-bromometil- y el 9,10-bis-bromo-
metil-fenantreno (véase S. Hauptmann, Chem.Ber. 93, 2604 (1960)).
Otros productos de partida de este tipo se pueden obtener en
forma análoga.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de
ejecución del procedimiento, según las cuales se parte de un
compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento co
mo producto intermedio y se realizan las etapas del procedimien-
to que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma
10 bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente
de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

15 Los nuevos compuestos se pueden obtener, según la se-
lección de los productos de partida y los modos de trabajo, como
antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mí-
nimo 2 átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de
racematos y/o como isómeros geométricos puros o como mezclas de
los mismos (mezclas de isómeros).

20 Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en
los dos isómeros geométricos puros en forma en sí conocida a ba-
se de las diferencias físico-químicas de los componentes, por
ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria adecuada,
tal como con un compuesto de metal pesado formador de complejos,
por ejemplo, con un compuesto de plata, gel de sílice previamen-
te tratado u óxido de aluminio, o por formación de un compuesto
25 de adición de metal pesado, por ejemplo, del complejo de nitrato
de plata, separación del mismo en los compuestos de adición de
los isómeros puros, por ejemplo, por cristalización fraccionada,
y ulterior liberación de los isómeros puros.

30 Los isómeros puros obtenidos, por ejemplo, los trans-
isómeros, se pueden transformar en los isómeros en cada caso

opuestamente configurados, por ejemplo, en los cis-isómeros, en la forma usual, por ejemplo, fotoquímicamente, por ejemplo, por irradiación con luz de longitud de onda adecuada, ventajosamente en un disolvente adecuado, tal como en un hidrocarburo alifático, o en presencia de un catalizador adecuado.

Las mezclas de racematos se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos racematos estereoisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos en los diastereómeros, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, y de los cuales se pueden liberar los antípodas por la acción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D- y L del ácido tartárico, ácido di-*o*-toluilitartárico, ácido maléico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico.

Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro de la invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo, las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemihidratos, monohidratos, sesquihidratos o polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres, por ejemplo, con medios básicos tales como alcalis o

intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que son adecuados para la formación de sales terapéuticamente compatibles. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplo: los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, los ácidos del azufre, por ejemplo, el ácido sulfúrico, los ácidos del fósforo, por ejemplo, el ácido ortofosfórico, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico o pirúvico, el ácido fumárico, benzóico, p-aminobenzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halógenobencenosulfónico, tolueno-sulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

Los compuestos libres se transforman, por ejemplo, como sigue, en sus sales: Un compuesto de fórmula general I se mezcla en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de la sal, o con una solución del mismo, seleccionándose para la reacción preferentemente disolventes orgánicos, en los cuales la sal que se forma sea de difícil solubilidad para que se pueda separar por filtración. Tales disolventes son, por ejemplo, metanol, acetona, metiletilcetona, acetona-etanol, metanol-éter o etanol-éter.

Las sales obtenidas de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la

purificación de las bases libres obtenidas transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo las bases.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a ellos o a sus sales en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, féculas, ácido estearínico, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, aceites vegetales, alcoholes benéficos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colessterina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los ejemplos siguientes explican con más detalle la obtención de los nuevos compuestos de fórmula general I, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

13,4 g de 9,10-bis-bromometil-fenantreno (véase S. Hauptmann, Chem. Ber. 93, 2604 (1960)) se introducen bajo agitación, en el plazo de una hora, en una solución de 37,5 g de

metilamina en 225 cc de metanol manteniéndose una temperatura de reacción de 45-50°. La mezcla de reacción se sigue agitando durante una hora a 50°C y a continuación se separan por destilación el disolvente, así como la metilamina en exceso. El residuo se mezcla con 50 cc de agua y la suspensión formada se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora. El residuo se recristaliza en acetona suministrando el 2-metil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol del p.f. 122-123°.

5,7 g de la base pura se disuelven en 30 cc de acetona y se neutraliza con 2,4 g de ácido metanosulfónico cristalizando así el metanosulfonato que, después de recristalizar en etanol absoluto funde a 230-234°.

Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtienen los siguientes productos finales:

- a) de 13,4 g de 9,10-bis-bromometil-fenantreno y 52 g de etilamina en 225 cc de metanol el 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)-isoindol del p.f. 118-119° (en acetona); metanosulfonato p.f. 224-227° (en etanol absoluto);
- b) de 14,4 g de 9,10-bis-bromometil-fenantreno y 71 g de isopropilamina en 150 cc de metanol el 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol, p.f. 120-121° (en éter de petróleo); metanosulfonato p.f. 250-255° (en etanol absoluto);
- c) de 16,0 g de 9-clorometil-10-bromometil-fenantreno y 23,5 g de 2-aminoetanol en 100 cc de metanol el 2-(2-hidroxietil)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol, p.f. 178-180° (en etanol); metanosulfonato p.f. 194-196° (en etanol absoluto);
- d) de 47 g de p-clorometil-10-bromometil-fenantreno y 84 g de alilamina en 300 cc de metanol el 2-alil-2,3-dihidro-1H-

dibenz(e,g)isoindol, p.f. 124-125° (en acetona); metanosulfonato p.f. 190-193° (en etanol absoluto);

5 e) de 16 g de 9-clorometil-10-bromometil-fenantreno y 37,5 g de 3-aminopropanol en 100 cc de metanol el 2-(3-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol, p.f. 175-180° (producto en bruto); metanosulfonato p.f. 194-196° (en etanol absoluto);

10 f) de 16,0 g de 9-clorometil-10-bromometil-fenantreno y 37,5 g de 2-metoxietilamina en 100 cc de metanol el 2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol, p.f. 63-64° (en pentano); metanosulfonato p.f. 190-193° (en etanol absoluto).

Ejemplo 3

15 250 g de 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol se mezclan con 172,80 g de lactosa y 169,70 g de fécula de patata, la mezcla se humecta con una solución alcohólica de 10 g de ácido estearínico y se granula a través de un tamiz. Después de secar se mezcla con 160 g de fécula de patata, 200 g de talco, 2,50 g de estearato de magnesio y 32 g de dióxido de silicio coloidal y la mezcla se prensa a 10.000 tabletas, cada una con 100 mg de peso y 25 mg de contenido en sustancia activa que, 20 en caso dado, se pueden dotar de muescas de rotura para mejor adaptar la dosificación.

Ejemplo 4

25 De 250 g de 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol, 175,90 g de lactosa y de la solución alcohólica de 10 g de ácido estearínico se prepara un granulado que, después de secar se mezcla con 56,60 g de dióxido de silicio coloidal, 165 g de talco, 20 g de fécula de patata y 2,50 g de estearato de magnesio y se prensa a 10.000 núcleos de grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 g de sacarosa cristali-

na, 6 g de goma laca, 10 g de goma arábica, 0,22 g de colorante y 1,5 g de dióxido de titanio y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 120 mg y contienen en cada caso 25 mg de sustancia activa.

5 Ejemplo 5

Para preparar 1000 cápsulas, cada una con 25 mg de contenido de sustancia activa se mezclan 25 g de 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol con 248,0 g de lactosa, la mezcla se humecta igualmente con una solución acuosa de 2,0 g de gelatina y se pasa a través de un tamiz adecuado (por ejemplo, tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10,0 g de fécula de maíz seca y 15,0 g de talco y se llena igualmente en 1000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

15 Ejemplo 6

Se prepara una masa básica para supositorios de 2,5 g de 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol y 167,5 g de Adeps solidus y con ello se cuelean 100 supositorios, cada uno con 25 mg de contenido en sustancia activa.

20 Ejemplo 7

Una solución de 25 g de 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol-metanosulfonato en un litro de agua se llena en 1000 ampollas y se esteriliza. Una ampolla contiene una solución al 2,5 % de 25 mg de sustancia activa.

25 Ejemplo 8

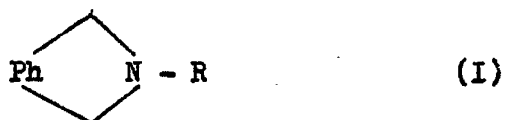
Análogo a los ejemplos 3 a 7 se pueden preparar también de los siguientes compuestos así como de sus sales, tabletas, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas:

- 2-metil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol,
- 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol,
- 2-alil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol,
- 2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol-2-etanol,
- 5 2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol-2-propanol,
- 2-(2-metoxietil)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol.

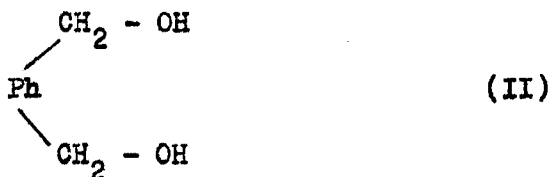
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirrol de fórmula general I



5 donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno, en caso dado sustituido y R significa un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, halógenoalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior libre, esterificado o eterado, un grupo oxoalquilo inferior o un grupo carboxialquilo inferior, libre o esterificado,
10 así como sus sales, caracterizado porque un diéster reactivo de un diol de fórmula general II



se condensa con un compuesto de fórmula general III



15 donde Ph y R tienen el significado indicado bajo la fórmula I, y, en caso deseado, el compuesto obtenido de fórmula I se transforma en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como diéster de un diol de fórmula II se emplean
20 los diésteres de ácidos inorgánicos u orgánicos.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como diéster de un diol de fórmula II se emplea un éster de ácido bis-bromhídrico.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como diéster de un diol de fórmula II se emplea un éster de ácido bromhídrico-clorhídrico.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se realiza en un disolvente inerte.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque como disolvente se emplea metanol.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de un aceptor de ácido.

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque como aceptor de ácido se emplea base de fórmula III en exceso.

15 9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o, en caso dado, se emplea en forma de una sal y/o racemato o antípodas ópticos.

20 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan compuestos de pirrol de fórmula general I.



25 donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno, en caso dado sustituido y R significa un grupo alquilo inferior, alqueno inferior, halógenoalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior libre, esterificado o eterado, un grupo oxoalquilo inferior o un

grupo carboxialquilo inferior libre o esterificado, o las sales de tales compuestos.

5 11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan compuestos de pirrol de fórmula general I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituido y R significa un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, halógenoalquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior libre, esterificado o eterado, un grupo oxoalquilo inferior o un
10 grupo carboxialquilo inferior libre o esterificado, o las sales de tales compuestos.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan compuestos de pirrol de la fórmula general I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituido y R significa un grupo alquilo inferior, alquenilo inferior, halógenoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, oxoalquilo inferior, carboxialquilo inferior o un grupo
20 alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan compuestos de pirrol de fórmula general I, donde Ph significa un resto 9,10-fenantrileno insustituido, y R significa un grupo alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono, el grupo alilo, un grupo hidroxialquilo inferior con 2 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi inferior-alquilo inferior con 3 a 6 átomos de carbono, o las sales de tales compuestos.
25

30 14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, ca-

racterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-metil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)-isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-etil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)-isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-isopropil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

15 17.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-alil-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)-isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

20 18.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-(2-hidroxietyl)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

25 19.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

30 20.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque se parte de aquellos compuestos de partida, de manera que se obtengan el 2-(2-metoxietyl)-2,3-dihidro-1H-dibenz(e,g)isoindol o sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos.

21.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 NOV 1976

CIBA-GEIGY, A.G.

GOMEZ ACEBO Y HODEI

de p. Firmado: L. Geste Firmado:

