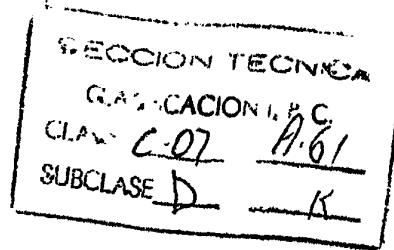


384 599

Case 4-3179⁺B

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



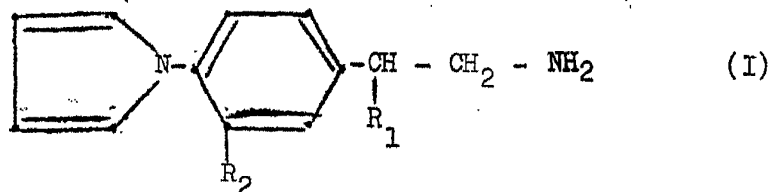
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE PIRROL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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, y

R₂ significa hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no

5. se han descrito hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad suave, es decir actividad no narcótica, analgésica, antiflogística y antipirética con índice terapéutico favora-

10. ble, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol, y 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, se puede demostrar por ejemplo en el ratón según el método descrito por E. Siegmund, R.

15. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), en el que se determina la dosis de substancia, que es necesaria para evitar el síndrome efectuado por la inyección intraperi-

toneal de 2-fenil-1,4-benzoquinina, así como según I.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. intern. pharmacodyn. 111, 409 (1957), en

20. el retraso de la reacción de dolor a presión en la pata de rata inflamada mediante inyección de levadura. La actividad anti-

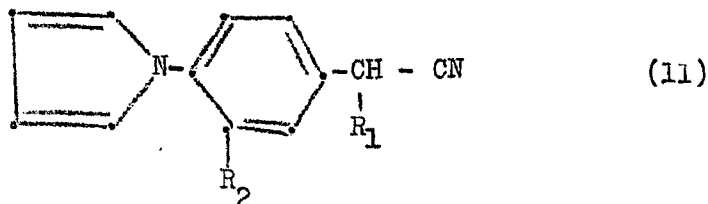
flogística de los nuevos compuestos de la fórmula general I,

en especial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, y 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, se muestra por ejemplo en co-

25. bayos en el ensayo de eritema ultravioleta descrito por G.

- Wilhelmi, Schweiz. Med. Woehenschrift 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-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol y 1-[p-(2-amino-1-metil-etil)-fenil]-pirrol, se demuestra por ejemplo en el ensayo de fiebre de levadura en las ratas, las que tras inyección subcutanea 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.
- Los nuevos derivados de pirrol básicos de la fórmula general/^Iy 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 eliminar enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias.
- 15.
- 20.

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



5. en la que

R_1 y R_2 tienen la significación indicada bajo 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.

10.

La reducción se efectúa por ejemplo mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ejemplo níquel Raney, en un disolvente orgánico, como por ejemplo metanol, a temperatura elevada y a presión elevada, por ejemplo a 50-100° y unas 100-200 atm., y de preferencia en presencia de amoníaco, o mediante un hidruro complejo, como por ejemplo diborano en tetrahidrofurano. De los nitrilos de la fórmula general 11, el [p-(1-pirrolil)-fenil-]-acetonitrilo se describe en la patente francesa nº 1.543.100. Los otros nitrilos son preparables análogamente.

15.

20.

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, tetrahidrofuranoo 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.

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 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 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
10. 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
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-[4-(2-amino-etil)-fenil]-

15.

-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

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 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 15. 1-[p-(2-amino-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.

20. 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
- 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

- 27,8 g de [p-(1-pirrolil)-fenil]-acetonitrilo se hidrogenan en el autoclave a 70-80° y 120 atm en presencia de 5 g de níquel Raney en 250 cc de metanol saturado a 20° con amoníaco. Tras fijación de 2 equivalentes de hidrógeno se suspende la hidrogenación. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo de la evaporación se destila en el tubo de bolas a 130-150° y 0,1 torr. Se obtiene 26,4 g (92% del valor teórico) de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol como aceite amarillento, que solidifica para formar una papilla cristalina. Se disuelve en 300 cc de etanol y se trata con 142 cc de ácido clorhídrico acuoso 1,0-n. Mediante calentamiento se origina una solución homogénea, de la cual al enfriar precipita el clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol en cristales incoloros de punto de fusión 290-293° (descomposición). Rendimiento 21,8 g, 65% del valor teórico.

Ejemplo 2

- A una suspensión de 0,95 g de hidruro de litio y aluminio en 25 cc de éter absoluto se adiciona a gotas una solución de 3,3 g de cloruro de aluminio exento de agua en 50 cc de éter absoluto. Después de 5 minutos se adiciona a gotas en aproximadamente 15 minutos una solución de 5,25 g de alfa-etil-p-(1-pirrolil)-fenilacetonitrilo en 100 cc de éter absoluto. La mezcla reaccional se hierve luego a reflujo durante

- 22 horas y se agita y a continuación se descompone bajo refrigeración de hielo con 5 cc de agua y 3 cc de lejía potásica concentrada. La capa de éter se separa, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El aceite que permanece se disuelve en 30 cc de éter y se neutraliza con una solución de ácido clorhídrico en éter. Se obtiene 2,35 g (36% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[1-(aminometil)-propil]-fenil]-pirrol bruto, que tras recristalización en metanol-éter y otra cristalización en metanol absoluto, funde a 176-181°.
- 5.
10. El nitrilo necesario como materia de partida se prepara como sigue:
- a) Una mezcla de 11,4 g de 2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butiramida, 10,6 g de cloruro de ácido p-toluensulfónico y 15 g de piridina se calienta a 100° bajo agitación, durante 6 horas. La mezcla reaccional se enfría luego y se distribuye entre 500 cc de éter y 50 cc de agua. La fase de éter se lava sucesivamente dos veces con 30 cc de ácido clorhídrico 2-n cada vez y 30 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Tras la destilación en el tubo de bolas a 130-140°/0,2 torr se obtienen 9,8 g (93% del valor teórico) de alfa-etil-p-(1-pirrolil)-fenilacetonitrilo, que cristaliza paulatinamente y funde a 35-37°.
- 15.
- 20.

Ejemplo 3

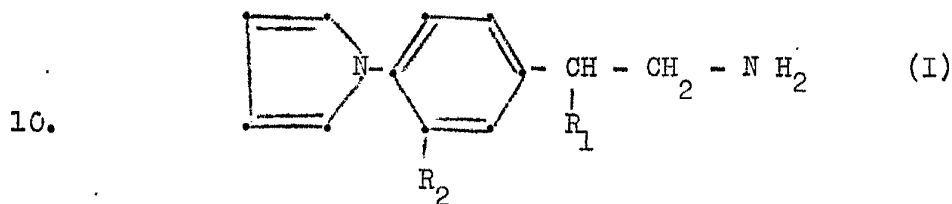
25. En una solución de 5,9 g de 3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil-acetonitrilo en 150 cc de tetrahidrofurano se adiciona

- a gotas bajo refrigeración 13 cc de una solución de diborano 2 molar en tetrahidrofurano. La mezcla reaccional se deja reposar luego durante 2-3 días a temperatura ambiente bajo exclusión de humedad y luego se concentra bajo presión reducida.
5. El residuo de la evaporación se trata cuidadosamente con 50 cc de metanol y a continuación con 15 cc de una solución de ácido clorhídrico 3-n en éter. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 20 minutos y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo de la evaporación se disuelve
10. en 50 cc de agua y se extrae una vez con 50 cc de éter. La fase acuosa se regula alcalinamente con lejía potásica concentrada y el 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol bruto (3,2 g, 53% del valor teórico) se extrae con 100 cc de éter. Su clorhidrato funde a 203-205° (en isopropanol).
15. En forma análoga se obtiene, partiendo de 5,5 g de alfa-metil-p-(1-pirrolil)-fenilacetnitrilo, 3,9 g (69% del valor teórico) de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol, punto de fusión del clorhidrato 228-231° (en etanol absoluto).
- Los nitrilos necesarios como materias de partida se
20. obtienen de la forma siguiente:
- a) 8,0 g de 2-[3-cloro-4-(1-pirrolil)-fenil]-aceta
- mida, 10,3 g de piridina y 7,2 g de cloruro de ácido p-toluen sulfónico se agitan conjuntamente durante 6 horas en un baño de 100°. Tras el enfriado, se distribuye la mezcla reaccional
25. entre 200 cc de éter y 50 cc de agua. La fase de éter se se-

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



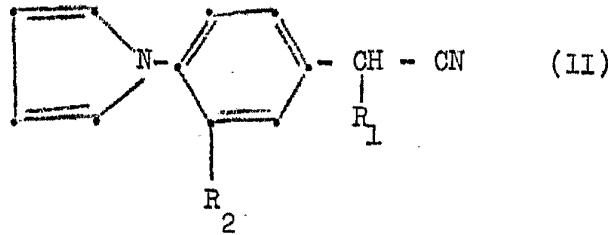
en la que

15. R_1 significa hidrógeno, un grupo metílico o etílico,

R_2 significa hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgáni-

cos, caracterizado porque se reduce un nitrilo de la fórmula general II



en la que

R_1 y R_2 tienen la significación arriba indicada, 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.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 16 Octubre 1970

P.A.A.

J. J. J. J.

Firmado: DOGUA SANX HEMMAG