

384600



Case 4-3179\* C

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).

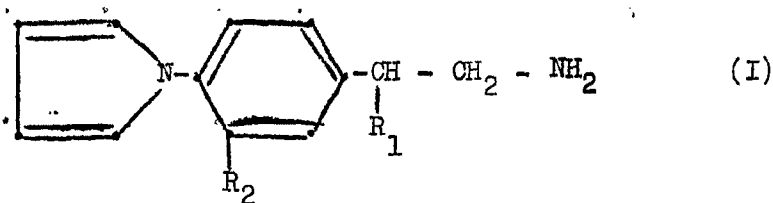
= . =

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

10.





en la que

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

R<sub>2</sub> 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-metiletíl)-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 intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinina, así como según L.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 antiflogística de los nuevos compuestos de la fórmula general I,

25. en especial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, y 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol, se muestra por ejemplo en cobayos en el ensayo de eritema ultravioleta descrito por G.

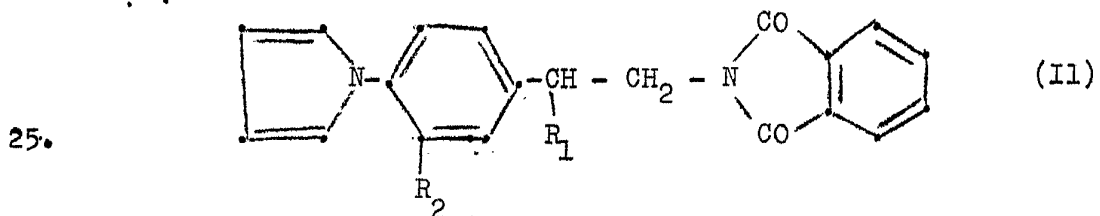


Schweiz. Med. Wochenschrift 79, 577 (1949), así como en el ensayo de edema Bolus Alba en las ratas según G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). La acción antipirética de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial

5. 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, 1-[4-(2-aminoetil)-2-clorofenil]-pirrol y 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol se demuestra por ejemplo en el ensayo de fiebre de levadura en las 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 arábica. Durante 3 horas se midió cada hora rectalmente la temperatura y se comprobó la diferencia de temperatura máxima y mínima.

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 sus sales de adición de ácido se hace reaccionar una ftalimida N-sustituida de la fórmula general II,



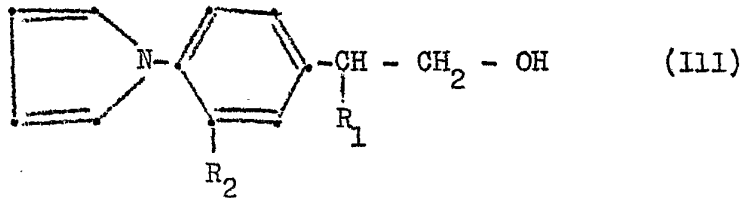


en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada en la fórmula I,

con hidracina, el producto reaccional se trata con un ácido y si se desea, el compuesto de la fórmula general I liberado se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5. Por ejemplo se hierve primero un compuesto de la fórmula general II durante algunas horas con hidrato de hidracina en etanol, luego se adiciona ácido clorhídrico diluido y se hierve todavía durante aproximadamente 10-30 minutos para el desdoblamiento del derivado de ftalazinona originado como producto intermedio.
10. Las materias de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo mediante reacción de ésteres aptos para reacción de los alcoholes de la fórmula general III,

15.



con ftalimida potásica en forma de por sí conocida.

20. Los alcoholes de la fórmula general III se pueden preparar por ejemplo al reducir ésteres alquílicos inferiores de ácidos [p-(1-pirrolil)-fenil]-acético, que por su parte se describen en la patente francesa nº 1.543.100, en hidruros complejos.



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, tetrahidrofuranoo 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 metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido láurico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, aci-
25. do 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
5. mamíferos oscilan entre 1 y 100 mg/kg de peso del cuerpo. Formas unitarias de dosis apropiadas como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa de preferencia 5-500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente.
- 10.

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

- 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 arábica, 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.

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

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



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-2-amino-etil)-fenil]-

-pirrol con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de

15.

8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

20.

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-

25.



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. l-[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.

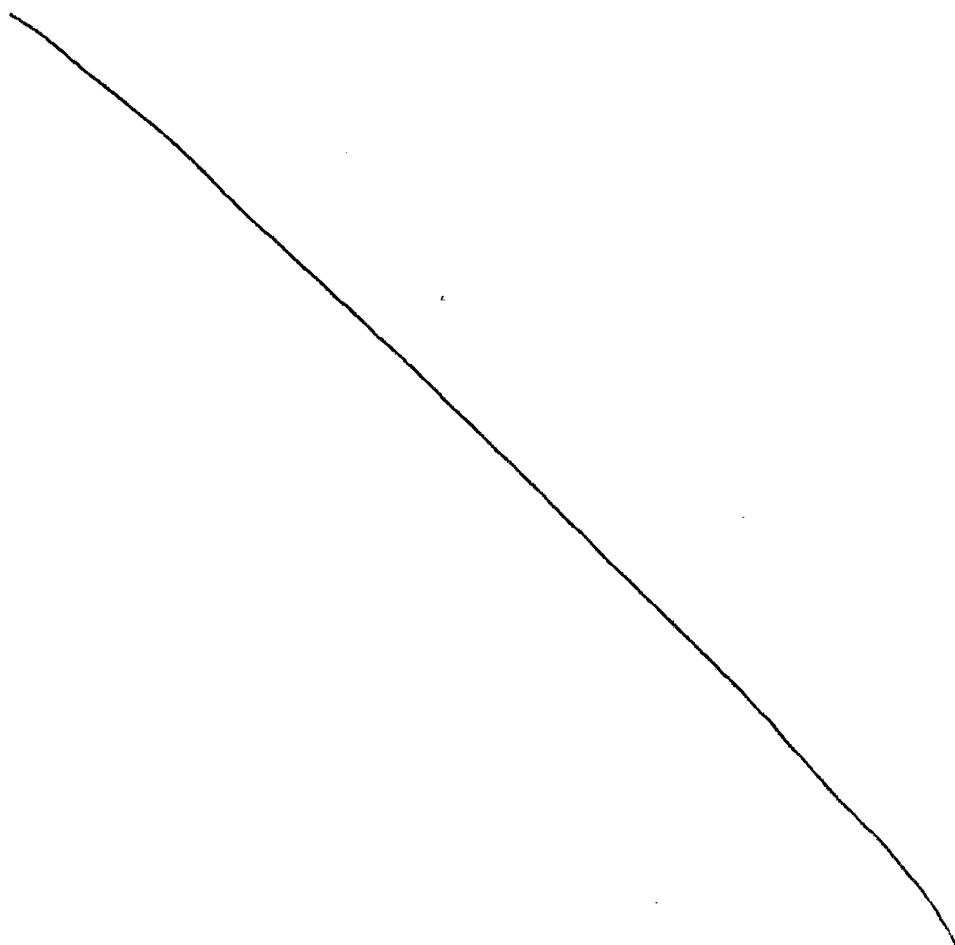


como es usual en caliente:

- e) Se disuelven 2 g de clorhidrato de 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-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

- 3,16 g de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-etil]-ftalimida y 0,53 g de hidrato de hidracina se calientan hasta ebullición bajo reflujo, durante 6 horas, en 35 cc de etanol. Luego se adicionan 3 cc de ácido clorhídrico al 20%, se hierve bajo reflujo todavía durante 15 minutos, se deja enfriar, se filtra por succión de la hidracida ftálica precipitada y se lava con agua. Lo filtrado se concentra hasta sequedad, el residuo se fija en agua y la solución se regula alcalinamente con lejía de sosa 2-n. Se extrae con éter, la fase de éter se seca sobre hidróxido potásico y la solución se concentra. Con ello se separa por cristalización el 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol (1,2 g). Se disuelve en 2 cc de etanol y se trata con 3,2 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-n. El precipitado separado se lleva en solución mediante calentamiento. El clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol que precipita al enfriar (1,1 g, 50% del valor teórico) funde, tras recristalización en etanol-agua, a 290-293° (bajo descomposición).
- La ftalimida necesaria como material de partida se prepara como sigue:
- a) Una solución de 51 g de éster p-(1-pirrolil)-fenílico de ácido p-toluensulfónico y 42 g de ftalimida potásica en 1000 cc de dimetilformamida se calienta a 100° bajo agitación durante 15 horas. Se destila a fondo en el



- evaporador rotativo a 60° la dimetilformamida, el residuo se fija en 500 cc de cloruro metilénico, se lava una vez con lejía de sosa diluida, ácido clorhídrico y agua, se seca la fase de cloruro metilénico sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. Se obtiene 43 g de ftalimida de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-etilo] que tras recrystalizar en éter funde a 191-193°.
- 5.

Ejemplo 2

- Análogamente al Ejemplo 1 se hace reaccionar 3,3 g de ftalimida de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-propilo]. El 1-[p-(2-amino-1-metiletil)-fenil]-pirrol así obtenido se destila en el tubo de bolas a 140°/0,1 torr (1,3 g, 65% del valor teórico) y disuelto en éter se hace reaccionar con la dosis calculada de ácido clorhídrico. El clorhidrato funde a 228-231° (en etanol absoluto).
- 10.
- 15.

- En forma análoga se obtiene a partir de 3,5 g de ftalimida de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butilo], 1,2 g (48% del valor teórico) de clorhidrato de 1-[p-[1-(aminometil)-propil]-fenil]-pirrol de punto de fusión 176-181° (en etanol absoluto).
- 20.

El derivado de ftalimida necesario como materia de partida se prepara análogamente al Ejemplo 1 a). Así se obtiene:

- a<sub>1</sub> a partir de 6,0 g de éster [beta-metil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] de ácido p-toluensulfónico, 4,7 g de ftali
- 25.



mida potásica y 110 cc de dimetilformamida, 3,5 g (63% del valor teórico) de ftalimida de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-propilo] de punto de fusión 161-163° (en isopropanol).

5. a<sub>2</sub> a partir de 6,2 g de éster [beta-etil-p-(1-pirrolil)-fenetílico] de ácido p-toluensulfónico, se obtiene análogamente a a<sub>1</sub>, 3,6 g (61% del valor teórico) de ftalimida de N-[2-[p-(1-pirrolil)-fenil]-butilo] de punto de fusión 92-95° (en isopropanol).

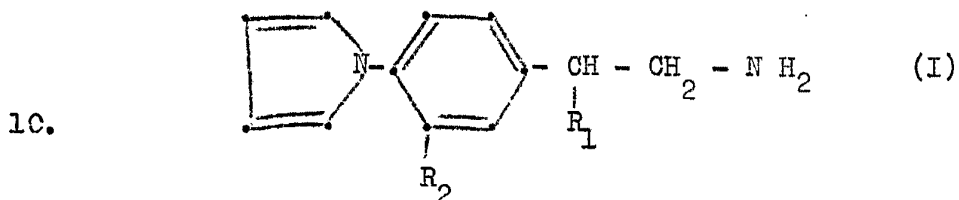
mt.



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



en la que

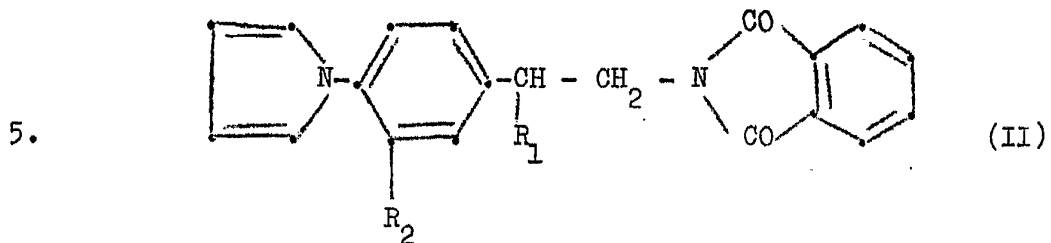
15.  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo metílico o etílico,

$R_2$  significa hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgáni-



cos, caracterizado porque una ftalimida N-sustituida de la fórmula general II



en la que

$R_1$  y  $R_2$  tienen la significación arriba indicada,

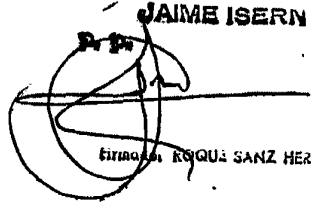
10. se hace reaccionar con hidracina, el producto reaccional se trata con ácido y si se desea el compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

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

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

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p.a.

**JAIMÉ ISERN**  
  
Firma: ROQUE SANZ HERRERO