

384602

RECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C 07</u> <u>161</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

Case 4-3179⁺D

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).

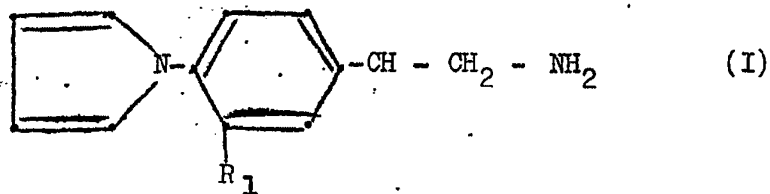
= . =

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_1 significa hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no se han descrito hasta el presente.

5. 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 favorable, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-aminoetil)-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 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. phramacodyn. 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 de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-aminoetil)-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

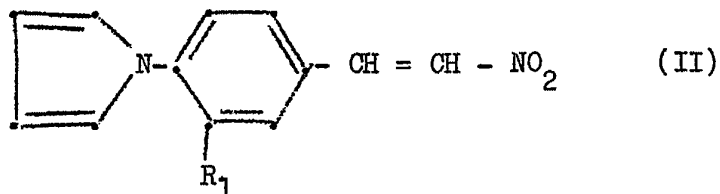
ensayo de edema Bolus Alba en las ratas según G. Wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965). La acción antipirética de los nuevos compuestos de la fórmula general I, en especial 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol, se demuestra por ejemplo

5. 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 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 I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables oral, rectal o parentéricamente para

15. mitigar y suprimir dolores de grados ligeros y medios de orígenes diferentes y para un tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias.

- Para la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se reduce un compuesto de la fórmula general II
- 20.



- 25.

en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula
I,

5. 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. La reducción de los compuestos de la fórmula general II se efectúa por ejemplo mediante hidruros complejos, como hidruro de litio y aluminio o diborano, o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio-carbono, en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico.
- 10.

- Las materias de partida de la fórmula general II se obtienen al transformar el p-aminobenzaldehído polímero o el 4-amino-3-clorobenzaldehído en el p-(1-pirrolil)-benzalaldehído o bien en el 3-cloro-4-(1-pirrolil)-benzalaldehído y estos aldehídos se hacen reaccionar con nitrometano, por ejemplo mediante ebullición en ácido acético glacial en presencia de acetato amónico o acetato sódico. Los aldehídos necesarios pueden prepararse asimismo a partir de los ácidos benzoicos sustituidos correspondientes, así por ejemplo el p-(1-pirrolil)-benzalaldehído sobre la N,N-etilen-p-(1-pirrolil)-benzamida.
- 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

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 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 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,
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-[p-(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-

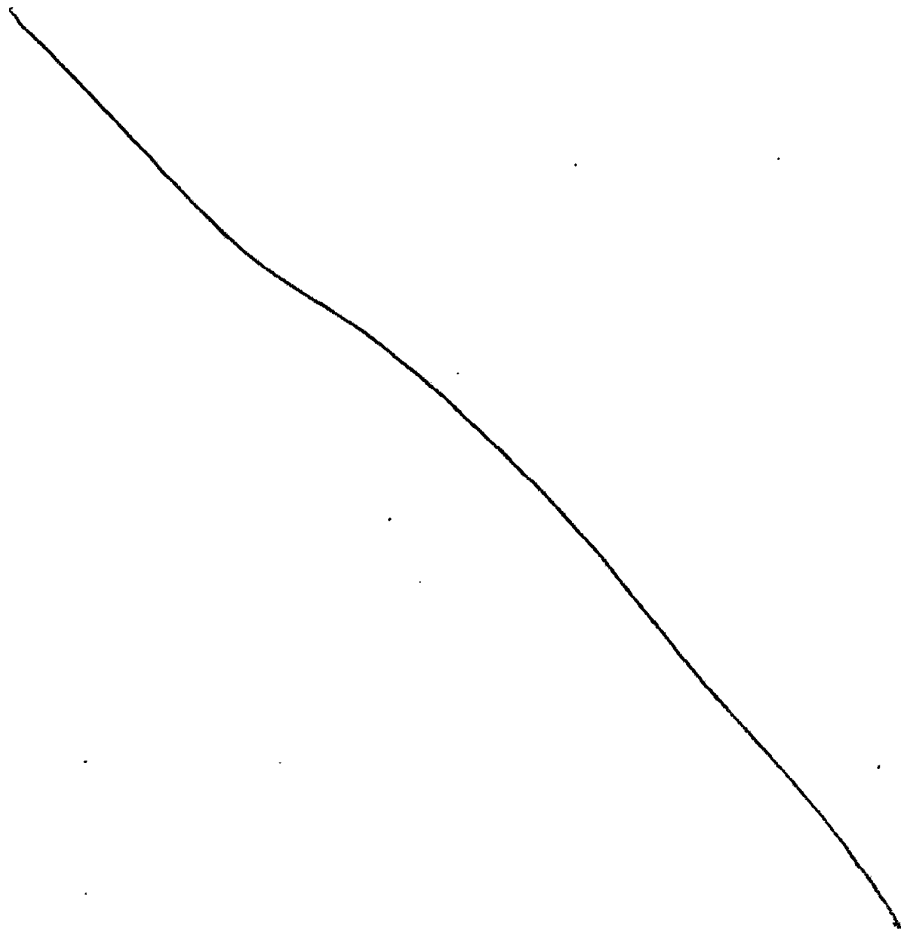
- lución de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de celulosa etílica y 6 gramos de estearina en unos 70 ml de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude
5. por un tamiz III-IIIa luego se mezcla con 16 gramos de almidón 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 arábica, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos
10. 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.
- 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 cuegan 1000 supositorios de 2 g. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
20. d) Se disuelven 2,5 g de clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-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
25. mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan

como es usual en caliente.

- e) Se disuelven 2 g de clorhidrato de l-[p-(2-amino-
etil)-fenil]-pirrol y 4,4 g de glicerina en agua destilada
para formar 200 cc y con la solución se llenan 100 ampollas
5. de 2 cc cada una con 20 mg de contenido de materia activa
cada una.

El ejemplo siguiente aclara la preparación de los
nuevos derivados de pirrol que corresponden a la fórmula
general I, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito
de la invención.

10.



Ejemplo

- 0,7 g de beta-nitro-p-)1-pirrolil)-estireno, disueltos en 10 cc de tetrahidrofurano, se adicionan a gotas bajo agitación y refrigeración con hielo a una suspensión de 0,7 g
5. de hidruro de litio y aluminio en 40 cc de tetrahidrofurano. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante la noche y simultáneamente se agita. Luego se descompone tras adición de 50 cc de éter con 10 cc de agua. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío. El residuo de la concentración (0,5 g) se disuelven en
10. 2 cc de etanol y se regula en forma ligeramente ácida con ácido clorhídrico 2-n (pH 4). Los cristales precipitados recristalizan en metanol bajo adición de carbón activo. Así se obtienen 0,2 g (26% del valor teórico) de clorhidrato de
15. 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol de punto de fusión 290-293° (bajo descomposición).

La materia de partida se obtiene de la forma siguiente:

- a) Una mezcla de 4,8 g de p-aminobenzaldehido polí-
20. mero, 5,4 g de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano y 80 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 1 hora. Tras en enfriado a unos 80° se filtra del residuo no disuelto. Lo filtrado se concentra en vacío y del residuo de la concentración negro se aisla el producto reaccional mediante desti-
25. lación en el tubo de bolas a 130-140°/0,1 torr. El destilado

de color anaranjado, parcialmente cristalino, recristaliza en éter y a continuación en isopropanol. El p-(1-pirrolil)-benzaldehido puro funde a 95-97°. Rendimiento 2,2 g, 32% del valor teórico.

5. b) 2,2 g de p-(1-pirrolil)-benzaldehido, 2,2 cc de nitrometano, 0,9 g de acetato amónico y 9 cc de ácido acético glacial se hierven conjuntamente durante 1 hora bajo reflujo. Tras el enfriado a 60-70° se decanta la solución de la resina precipitada y se enfría en hielo. Con ello precipitan cristales pardo amarillentos. Estos se filtran por succión, se lavan con 5 cc de éter y se seca en vacío. Se obtiene 0,85 g (30% del valor teórico) de beta-nitro-p-(1-pirrolil)-estireno bruto de punto de fusión 179-183°, que puede utilizarse sin ulterior purificación para la siguiente reducción.
- 10.

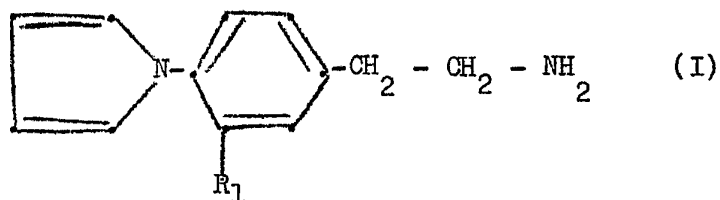
mt.



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 15545/69 del 17.10.69.

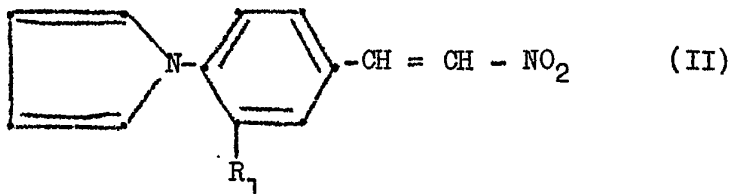
5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de pirrol de la fórmula general I,



10. en la que

R_1 significa hidrógeno o cloro, y sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque se reduce catalíticamente o mediante hidruros complejos, un compuesto de la fórmula general II

- 15.



en la que

20. R_1 tiene 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.

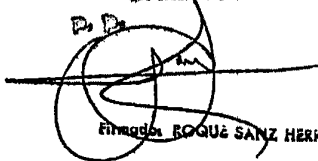
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados básicos de pirrol.
- 5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 Octubre 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. D.

Firma de BOQUE SANZ HERRERO