

384605

Case 4-3179^H

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

SECCION TECNICA	
SOCIACION I. P. C.	
C. 07	A 61
SUBCLASE D	K

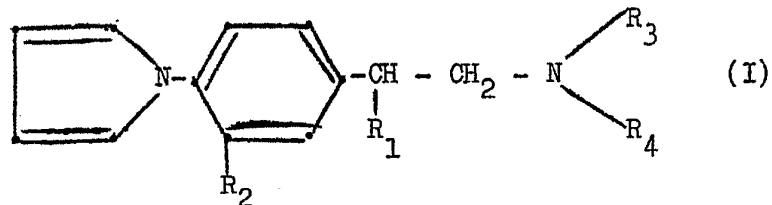
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BASICOS DE PIRROL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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,

R₂ significa hidrógeno o cloro, y

R₃ y R₄ significan, independientemente entre sí un grupo me-

5. tílico o etílico,

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

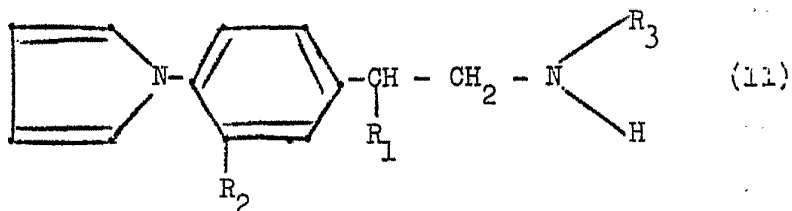
- Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial
10. actividad suave, es decir actividad no narcótica, analgésica antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable, en especial buena tolerancia gastrointestinal. La actividad analgésica de los nuevos compuestos de la fórmula general 1, en especial 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-fenil]pirrol,
15. 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 de los nuevos compuestos de la fórmula general 1 se muestra
20. por ejemplo en cobayos en el ensayo de eritema ultravioleta-
- 25.

ta 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 gene-

5. ral 1, en especial 1-[p-[2-(dimetilamino)-etil]-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 arábiga. Durante 3 horas se midió cada
10. hora rectalmente la temperatura y se comprobó la diferencia de temperatura máxima y mínima.

- 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 me-
15. dicamentos 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.

- Para la preparación de los nuevos compuestos de
20. la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II,



5. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada
bajo la fórmula 1,

10. con un éster apto para reacción del metanol o del etanol
en por lo menos la proporción molar correspondiente al
número de los átomos de hidrógeno enlazados en las ca-
denas laterales al átomo de nitrógeno y si se desea el
compuesto obtenido de la fórmula general 1 se transfor-
ma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adi-
ción.

15. Como ésteres aptos para reacción del metanol y
del etanol se utilizan los haluros, en especial bromu-

- ros o yoduros, así como ésteres metílicos o etílicos de ácidos arensulfónicos inferiores, sulfato dimetílico o sulfato dietílico. Las reacciones se realizan por ejemplo en disolventes orgánicos, como por ejemplo acetonitrilo,
5. metanol o dimetilformamida, o también sin disolventes en presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico, a temperatura ambiente o en caliente, por ejemplo a temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
10. Si primero se hace reaccionar derivados p-nitro de haluros fenéticos y de haluros beta-alquil-fenéticos con compuestos de la fórmula general III



(III)

- y se reduce el grupo nitro, se alcanza los compuestos p-amino correspondientes, estos se condensan con aldehído succínico monómero o polímero o con un derivado funcional apto para reacción, abierto o cíclico, del aldehído succínico monómero para formar las materias de partida correspondientes de la fórmula general II.
- 15.

- 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.
- 5.
- 10.

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

- 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,
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 ascórbico.
10. 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,
25. contienen por ejemplo una solución acuosa, de preferencia 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-(etil-metilamino)étil]-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 hendeduras de partición para afinar la dosificación.

15.

20.

b) Se mezcla a fondo 25 gramos de materia activa, por ejemplo clorhidrato de 1-[p-(2-dimetilaminoetil)-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 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 l-[p-(2-dimetilamino-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

- A una solución de 2,0 g de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol en 20 cc de dimetilformamida en la que se suspenden 2 g de carbonato potásico, se adiciona a gotas en el curso de una hora y bajo agitación una solución de 1,8 g de yoduro etílico en 10 cc de dimetilformamida. La mezcla reaccional se agita durante la noche, luego se concentra a 12 torr y se distribuye entre 10 cc de agua y 100 cc de éter. La fase orgánica se separa, se lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El aceite obtenido (1,5 g) se disuelve en 20 cc de éter y se trata con 2,0 cc de solución de ácido clorhídrico 3,3-n en éter. El clorhidrato de 1-[p-[2-(etil-metilamino)-etil]-fenil]-pirrol precipitado se filtra por succión y tras recristalización en isopropanol funde a 165-169°. Rendimiento 0,8 g, 30% del valor teórico.
- 5.
- 10.
- 15.

La materia de partida se prepara como sigue:

- a) bromuro p-nitro-fenetílico se reduce según el procedimiento indicado para el cloruro p-nitro-fenetílico por E. Ferber, Ber. 62, 187-188 (1929) con cloruro de estaño para formar el clorhidrato de bromuro p-amino-fenetílico, punto de fusión 195-200°.
- 20.

- b) a partir de 3,5 g de clorhidrato de bromuro p-amino-fenetílico se libera con lejía potásica concentrada, se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico. El
- 25.

- bromuro p-amino-fenetílico bruto (2,7 g) que permanece tras el destilado del éter en vacío de trompa de agua a temperatura de baño de 30°, se hierve a reflujo durante 15 minutos con 30 cc de ácido acético glacial y 1,8 g de 2,5-dimetoxi-
5. -tetrahidrofurano en un baño de aceite precalentado a 130°. Luego, la mezcla reaccional se concentra a 12 torr y el residuo se destila a 140-150°/0,002 torr en el tubo de bolas. El 1-[p-(2-bromoetil)-fenil]-pirrol cristalino recrystaliza en metanol, después de lo cual funde a 101-103°.
10. c) 2,0 g de 1-[p-(2-bromoetil)-fenil]-pirrol y 2,5 g de metilamina se calientan conjuntamente a 100° durante 12 horas en el autoclave en 70 cc de metanol. El residuo cristalino (2,4 g) que permanece tras el evaporado del disolvente a presión reducida se disuelve en 10 cc de agua, se regula alcalinamente con 5 cc de lejía de sosa concentrada y se extrae con 50 cc de cloroformo. Tras el secado con sulfato magnésico y evaporado del cloroformo permanecen 1,6 g de 1-
15. -[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol bruto como aceite. La base bruta se disuelve en 5 cc de éter y precipita el
20. clorhidrato de 1-[p-[2-(metilamino)-etil]-fenil]-pirrol mediante adición de 2 cc de solución de ácido clorhídrico etérica 4,3-n, el cual tras recrystalización en metanol funde a 254-256° bajo descomposición. Rendimiento 0,7 g, 37% del valor teórico.
25. Ejemplo 2.
2,5 g de clorhidrato de 1-[p-[1-(aminometil)-propil]-

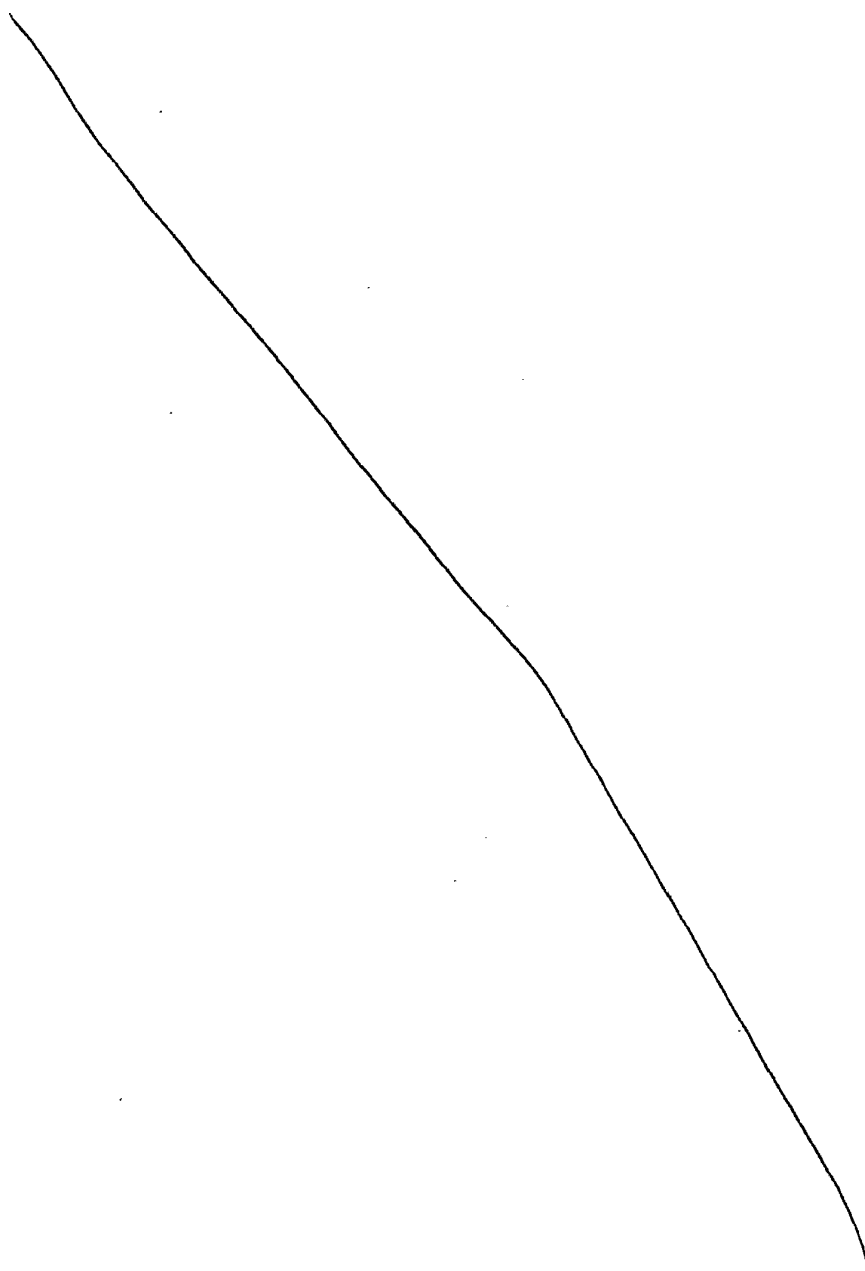
- fenil]-pirrol se agitan hasta liberación de la base durante 15 minutos con 7 g de carbonato potásico en 35 cc de dimetilformamida (DMF). Luego se adicionan 2,8 g de yoduro metílico y la mezcla reaccional se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La sal no disuelta se filtra, lo filtrado se concentra, y el residuo de la concentración se distribuye entre 50 cc de éter y 30 cc de agua. Tras el evaporado del éter permanecen 1,7 g (70% del valor teórico) de 1-[p[1-(dimetilaminometil)-propil]-fenil]-pirrol bruto, que se transforma en su fumarato ácido con la dosis equivalente de ácido fumárico. Tras recrystalizar dos veces en isopropanol o bien en etanol funde a 137-140°.

Ejemplo 3

- 4,5 g de clorhidrato de 1-[p-(2-aminoetil)-fenil]-pirrol se agitan conjuntamente durante 30 minutos con 14 g de carbonato potásico en 50 cc de dimetilformamida. Luego se adiciona a gotas bajo refrigeración 1,2 cc de yoduro metílico. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente se adicionan a gotas otros 1,2 cc de yoduro metílico. Después de otras 3 horas de agitación, la mezcla reaccional se concentra bajo presión reducida y el residuo de la concentración se distribuye entre 20 cc de agua y 50 cc de éter. La fase de éter se regula en forma débilmente ácida con solución de ácido clorhídrico etérica 3-n y los cristales precipitados recrystalizan varias veces en alcohol absoluto. Así

se obtiene 0,65 g (12% del valor teórico) de clorhidrato de
1-[p-[2-(dimetilamino-etil)-fenil]-pirrol de punto de fusión
228-232°.

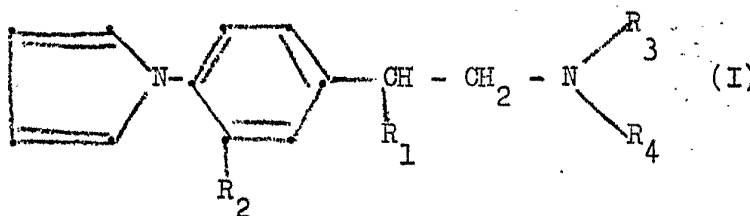
5.



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

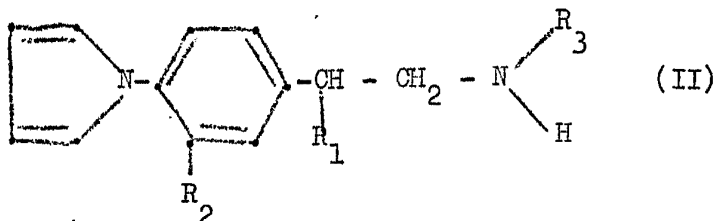
R₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o etílico,

R₂ significa hidrógeno o cloro, y

15. R₃ y R₄ significan, independientemente entre sí, un grupo metílico o etílico,

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar en presencia de un agente ligador de ácido, un compuesto de la fórmula general II

20.



5. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada,

con un éster apto para reacción de un alcohol inferior en por lo menos la proporción molar que corresponde al

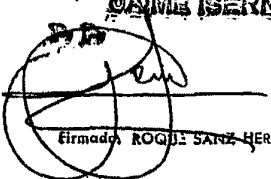
10. número de átomos de hidrógeno enlazados al átomo de nitrógeno de la cadena lateral y si se desea, el compuesto obtenido en la fórmula I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

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 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de Octubre de 1970

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: ROGELIO SANZ HERRERO