

409944



F.c 16-9-75

Int. Cl.²: C07D/A61K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS PIRROLACÉTICOS Y SUS SALES" a favor de la Sociedad Anónima belga CONTINENTAL PHARMA, residente en IXELLES, (Bélgica), 2, rue du Buisson.

= . =

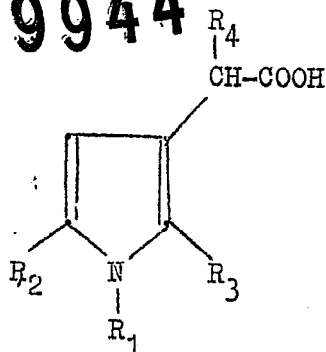
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos pirrolacéticos y sus sales, en particular sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, amino-alcoholes y aminas, así como a la síntesis y a las aplicaciones farmacéuticas de estos derivados y de estas sales.

Los nuevos derivados según la invención, están representados por la fórmula:



409944



(I)

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

en la que R_1 representa un radical de alquilo de (C_1-C_4) sustituido eventualmente por grupos de hidroxilo, fenilo y heterocíclicos, tal como el furano, un radical de cicloalquilo de (C_5-C_6), un radical de alquenilo de (C_3-C_4), un radical de benzoilo o benzoilo sustituido mediante un átomo de halógeno, un radical heterocíclico, tal como piridina, un radical de fenilo o de fenilo sustituido mediante grupos del tipo alquilo de (C_1-C_4), halógeno, alcoxilo de (C_1-C_5), alquiltio de (C_1-C_5), amino, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carboximetilo y alqueniloxilo así como diferentes combinaciones de estos radicales tales como halógeno-alquilo y halógeno-alcoxilo; R_2 y R_3 , que son iguales o diferentes, representan un radical de alquilo inferior, un radical de fenilo o un radical de fenilo sustituido mediante un radical de alquilo inferior o mediante un átomo de halógeno de preferencia en posición para, y R_4 representa un radical de alquilo inferior o hidrógeno; cuando R_1 es un radical de fenilo no sustituido y R_4 es hidrógeno, R_2 y R_3 no representan simultáneamente un radical de metilo; cuando R_2 y R_3 representan simultáneamente un radical de fenilo sustituido por un átomo de cloro en posición para y R_4 es hidrógeno, R_1 no puede ser un radical de metilo o de fe-



409944

5. La presente invención se refiere igualmente a las sales de estos ácidos, cubiertas por esta fórmula I, por adición de bases no tóxicas, por ejemplo, a las sales de metales, como sodio, potasio, calcio, magnesio, o a las sales con una base orgánica, como un amino-alcohol o una amina, por ejemplo.

10. Cuando, en la fórmula general I, se tiene un átomo de carbono asimétrico (R_4 diferente de hidrógeno), la mezcla de enantiómeros puede resolverse mediante procedimientos clásicos como por ejemplo la formación de sales diastereoisómeras con bases ópticamente activas, como la brucina, la estricina, la quinina, la cinchonidina, la efedrina, etc.

15. Los compuestos que responden a la fórmula I manifiestan excelentes actividades analgésicas y anti-inflamatorias asociadas a una buena actividad antipirética y a una débil toxicidad. Estos compuestos constituyen por consiguiente un medio eficaz para el tratamiento de los procesos inflamatorios asociados y de los síndromes dolorosos, como la poliartritis crónica evolutiva. El excelente efecto analgésico detectado permite extender las indicaciones a todos los fenómenos dolorosos cualquiera que sea el origen.

20. La aplicación tópica de los compuestos según la invención, en el caso de inflamación de la piel y de eczema permite igualmente tratar eficazmente este tipo de afección.

25. La presente invención concierne, por consiguiente, igualmente a la utilización de estos derivados de ácido pirrolacéticos y de sus sales, a título de agente que tiene una actividad analgésica, anti-inflamatoria y antipirética, y composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados, 30. utilizándose estos últimos o sus sales solos o en combina-



409944

ción con excipientes y/o otros agentes terapéuticos que tengan una actividad similar o diferente.

Las dosis activas de productos dependen de la afección que se trata; ventajosamente, sin embargo, las dosis

5. diarias que pueden utilizarse para el hombre son de 50 a 3.000 mg.

Los compuestos activos de la invención pueden administrarse, según la invención, bajo forma de una composición farmacéutica, en asociación con diferentes excipientes farmacéuticos y ello por vía oral, parenteral, rectal y tópica.

10.

Para la administración oral se utilizará grageas, granulados, pastillas, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones y suspensiones que contienen excipientes o aditivos clásicos en farmacia galénica.

15.

Por vía parenteral, las sales de los productos activos podrán administrarse, por ejemplo, en solución acuosa.

Para la administración por vía rectal, se utilizará supositorios y, por vía tópica, soluciones, ungüentos o pomadas.

20.

Los productos pueden utilizarse solos o en combinación con otros productos activos que tengan una actividad similar o diferente.

Entre los compuestos que dan, desde el punto de vista farmacéutico, resultados interesantes, son de tener en cuenta los de la fórmula I, en la que R_1 representa un radical de p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-fluorofenilo, m-clorofenilo, alcoxilo inferior o 2',3'-dimetilfenilo, R_2 y R_3 representan cada uno un radical de metilo y R_4 representa hidrógeno o un radical de metilo, y son de citar muy parti-

30.

409944

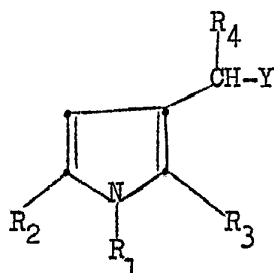


cularmente:

- ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-fluorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-fluorofenil-2-metil-5-fenil-3-pirrolacético,
- 5. - ácido 1-m-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-fluorofenil-2-metil-5-p'-metilfenil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-bromofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- 10. - ácido 1-(2',3'-dimetilfenil)-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- ácido 1-p-metoxifenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético,
- ácido alfa-(1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrol)propiónico.

La presente invención concierne igualmente a los compuestos que responden a la fórmula siguiente:

15.



20. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen las significaciones dadas anteriormente y en la que $Y = -CN$, $-COOR_5$, $CONH_2$ ó $C(=S)NR_6R_7$, siendo R_5 , R_6 y R_7 radicales de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar igualmente R_6 y R_7 con el átomo de nitrógeno un heterocíclico de tipo piperidina o morfolina.

25. La presente invención concierne además a un procedimiento de preparación de derivados que responden a la fórmula I y de las sales de estos últimos.

Este procedimiento se caracteriza en que se prepara,

409944



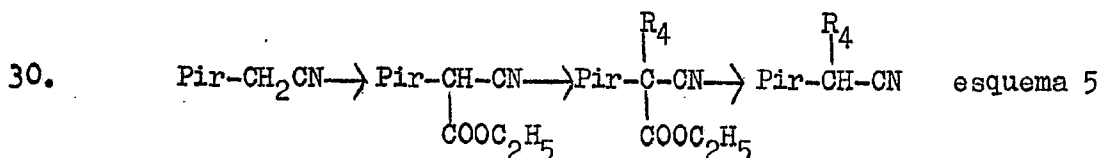
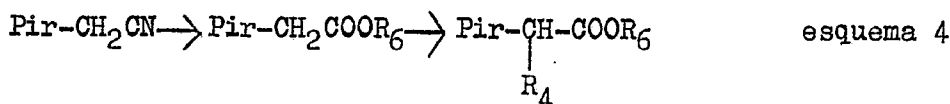
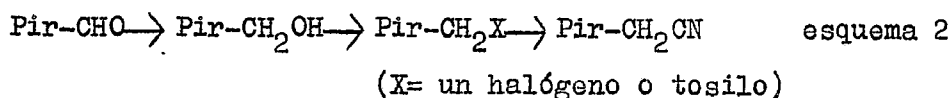
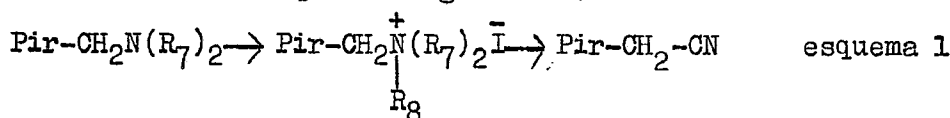
por hidrólisis, los citados derivados de la fórmula I y sus sales a partir de un compuesto que responda a la fórmula II dada anteriormente.

5. Según la invención, esta hidrólisis tiene lugar de preferencia en un disolvente alcohólico o hidroalcohólico a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente elegido.

10. Cuando en la fórmula II, mencionada anteriormente, $Y = \text{CN}$ ó COOR_6 ($R_6 =$ alquilo inferior), esta hidrólisis puede efectuarse más fácilmente en presencia de una base, como la sosa o la potasa, en un disolvente alcohólico o hidroalcohólico.

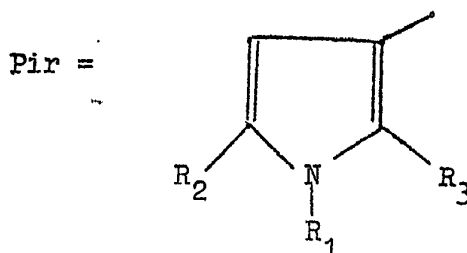
15. Cuando en la fórmula II, $Y = \text{CONH}_2$ ó $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_6\text{R}_7$, los derivados de ácidos pirrolacéticos pueden obtenerse de preferencia según la reacción conocida de Willgerodt o Willgerodt-Kihndler, cuyo último estadio es una hidrólisis en medio básico o ácido.

20. Los compuestos de la fórmula general II pueden obtenerse fácilmente de varias formas diferentes resumidas brevemente en los esquemas siguientes:



409944

- 7 -



5. En el esquema 1, se efectúa una reacción de Mannich sobre un pirrol 1, 2, 5 trisustituído más fácilmente por acción de formaldehído y de una amina secundaria (R_7 = alquilo inferior o forma con el nitrógeno un heterociclo no saturado del tipo piperidina o morfolina) en un disolvente como el etanol, el ácido acético o el tolueno. La sal cuaternaria se obtiene más fácilmente por la acción de un halogenuro de alquilo como por ejemplo el yoduro de metilo y ello en un disolvente como el etanol o la acetona. El nitrilo se obtiene por acción de un cianuro de metales alcalinos sobre la sal
10. cuaternaria según un método bien conocido; la reacción se efectúa más fácilmente en un disolvente como el etanol, el isopropanol, el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C.

20. En el esquema 2, la formilación de un pirrol 1,2, 5 trisustituído se efectúa muy fácilmente por ejemplo por acción de dimetilformamida y de oxiclóruo de fósforo en un disolvente como el tolueno o el 1,2-dicloroetano. La reducción del aldehído se efectúa según los procedimientos usuales, y más fácilmente por acción de un hidruro de metal alcalino como por ejemplo el borohidruro de sodio. El alcohol
25. intermediario puede obtenerse igualmente por reducción de un pirrol del tipo pir-COOR_6 obtenido por condensación de una dicetona del tipo $\text{R}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH-(COOR}_6\text{)COR}_3$ con una amina R_1NH_2 .

409944



5. En el esquema 3, la introducción de un radical R_4 se efectúa más fácilmente al tratar el nitrilo mediante un agente de condensación básico como el sodio, el amiduro de sodio, la sosa o el hidruro de sodio mediante un halogenuro de alquilo R_4X ($X =$ halógeno) y ello en un disolvente como el amoniaco, el éter, el tetrahidrofurano, el sulfóxido dimetílico o la dimetilformamida.

10. En el esquema 4, el nitrilo se transforma en éster por procedimiento clásico; efectuándose la introducción de un radical R_4 como se ha descrito en el esquema precedente.

En el esquema 5, se realiza una monoalquilación selectiva por carboetoxilación previa del nitrilo según procedimientos bien conocidos en la literatura.

15. Los pirroles 1, 2, 5 trisustituidos de partida se obtienen por condensación de Knorr-Paal entre una gamma-dicetona del tipo $R_2-CO-(CH_2)_2-CO-R_3$ y una amina R_1NH_2 ; la condensación se efectúa muy fácilmente en un disolvente como el benceno, el tolueno o el ácido acético.

20. Otros detalles y particularidades de la presente invención, que no limitan el ámbito de la misma, se darán a continuación mediante ejemplos de preparación de varios compuestos que corresponden a la fórmula I y a la fórmula II, mediante resultados farmacológicos de diferentes de estos compuestos y para cualquier formulación para comprimidos, 25. ampollas, supositorios y pomadas.

Ejemplo 1

ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

a) yodometilato de 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-dimetilaminometilpirrol.

30. Una solución de 47,5 cc de una solución acuosa de dimetilamina al 40%, 57,5 cc de ácido acético y 27,5 cc

409944



de formaldehído al 35% se adiciona lentamente y agitando a 47 g (0,23 moles) de 1-p-clorofenil-2,5-dimetilpirrol finamente triturado. La mezcla se agita durante una noche a la temperatura ordinaria y se extrae mediante 2 x 100 cc de éter. A la fase acuosa se adicionan 700 cc de NaOH al 20% y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora. Al residuo obtenido se adiciona 60 cc de etanol absoluto, luego, gota a gota, y agitando, 34,1 g de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante 1 hora, luego se filtra el precipitado obtenido; así se obtienen de 85,9 g Rdt. (rendimiento): 92,5% - PF (punto de fusión) (°C): 197-201 con descomposición.

b) 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrol-acetonitrilo

Se adiciona 66,6 g de cianuro de sodio a 166 g (0,41 moles) del producto precedente en 600 cc de sulfóxido de dimetilo y se calienta la mezcla a 100°C con agitación y bajo corriente de nitrógeno durante 3 horas 30 minutos. Tras enfriamiento, la mezcla se vierte en 1500 cc de agua y se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

El residuo se rectifica bajo vacío; así se obtienen 62,1 g de un aceite amarillo que solidifica rápidamente, y que recristaliza en metanol acuoso. Finalmente se obtienen 57,4 g de producto. PF(°C): 96-88, Eb. (punto de ebullición) (°C): 158-161 (0,4 mm). Rdt.: 56%, análisis centésimal

| | C | H | N |
|--------------------|-------|------|-------|
| (calculado) % cal. | 68,71 | 5,35 | 11,45 |
| (hallado) % ha. | 68,75 | 5,30 | 11,45 |

c) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacetico

409944



Se adicionan 64 g de KOH y 300 cc de etanol a 64 g de nitrilo precedente y se lleva a reflujo por 15 horas.

El alcohol se evapora y se diluye mediante 300 cc de agua.

La fase acuosa se lava con éter, luego se acidifica me-

- 5. diante HCl al 20%. El precipitado obtenido se filtra y se lava mediante éter de petróleo y un mínimo de éter. Así se obtienen 58,5 g de producto. PF (20): 99,5-101. Rent.: 85%.

El producto se puede recrystalizar en éter diiso-

- 10. propílico; PF(20): 112-114 (forma beta) o en una mezcla de éter dietílico-pentano, PF (20): 102-104,5 (forma alfa), análisis centésimal

| | C | H | N |
|-----|---------------|------|------|
| | % calc. 63,75 | 5,35 | 5,30 |
| 15. | % ha. . 63,60 | 5,26 | 5,45 |

Ejemplo 2

ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

a) 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-acetilpirrol

- 20. Se adicionan 7,7 g de p-cloroanilina a 9,5 g de 3-acetil-2,5-hexandiona en 50 cc de benceno y se lleva a reflujo durante 5 horas con eliminación azéotrópica del

agua formada. Se evapora el exceso de disolvente y el residuo se rectifica bajo vacío; así se obtiene 12 g de un

aceite anaranjado que cristaliza rápidamente. Eb: 144-1462C

- 25. (0,1 mm). Rdt. 80%.

El producto se puede recrystalizar en hexano. PF(20)

80-81

| Análisis céntesimal | C | H | N |
|---------------------|--------------|------|------|
| | % cal. 67,88 | 5,70 | 5,65 |
| 30. | % ha. 67,75 | 5,70 | 5,65 |

409944



2-4 dinitrofenilhidrazona PF. (°C): 239-241 (AcOH)

b) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

5. Se adicionan 0,7 g de azufre y 2,7 cc de morfolina a 5 g de la cetona precedente y se lleva a reflujo durante 5 horas. A continuación se adicionan 20 cc de una solución acuosa de KOH al 20% y se refluje durante 4 horas. Se lava mediante éter, se acidifica mediante HCl al 20%, luego se extrae con éter. La fase orgánica/^{es}extraída por una solución de bicarbonato al 10% la cual se acidifica
10. mediante HCl al 5%. El sólido obtenido se filtra y recristaliza varias veces en una mezcla de éter dietílico-pentano.

Así se obtiene 1,1 g de producto. PF(°C): 100-103. Rdt.: 20%.

15. Ejemplo 3

ácido 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenil-3-pirrolacético

a) yodometilato de 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenil-3-dimetilaminometilpirrol

20. Se adiciona gota a gota, agitando, una solución de 75 cc de dimetilamina (solución acuosa al 40%) 60 cc de ácido acético y 36 cc de formaldehído (solución acuosa al 35%) a 50 g de 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenilpirroll (0,2 moles). La mezcla se calienta durante 3 a 4 horas a 105° bajo atmósfera de nitrógeno. Tras enfriamiento se lava
25. mediante 2 x 100 cc de éter, luego se adiciona 500 cc de NaOC al 20% y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y luego se evapora. Al sólido obtenido PF (°C): 93-5, se adiciona 100 cc de etanol absoluto luego, gota a gota, 28 g de yoduro de metilo. Se agita durante
30. 1 horas a la temperatura ordinaria y se filtra el pro-



409944

ducto que se lava con un mínimo de alcohol. Se obtienen 67 g. Rdt.: 67%.

b) 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenil-3-pirrolacetonitrilo

- Se adicionan 22 g de cianuro de sodio a 67 g de producto precedente en 220 cc de sulfóxido dimetílico y se calienta durante una noche a 110° bajo atmósfera de nitrógeno. Se diluye mediante agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se rectifica bajo vacío y se obtiene
5. 25 g de un aceite denso. Eb: 210-215°C (0,1 mm) que se trata mediante una mezcla de pentano y de éter. Así se obtiene 20 g de un producto sólido blanco. PF (°C): 105-107, Rdt.: 45%.

c) ácido 1-p-clorofenil-2-metil-5-fenil-3-pirrolacético

15. 20 g del producto precedente, 20 g de KOH y 100 cc de etanol se llevan a reflujo durante 20 horas. El disolvente se evapora y el residuo se diluye mediante 100 cc de agua. Se lava mediante 2 x 100 cc de éter y se acidifica mediante HCl al 20%. El precipitado obtenido se filtra, se lava mediante agua y éter de petróleo, se seca bajo vacío y recristaliza en una mezcla de benceno y de éter de petróleo. Así se obtiene 11 g de producto. PF (°C): 170-171.

| análisis centesimal | | C | H | N |
|---------------------|--------|-------|------|------|
| 25. | % cal. | 70,95 | 4,95 | 4,29 |
| | % ha. | 70,68 | 5,20 | 4,15 |

Ejemplo 4

ácido 1-p-fluorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

30. Se adicionan 24 g de KOH a 24 g de 1-p-fluorofenil 2,5-dimetil-3-pirrolacetonitrilo en 240 cc de etanol y

409944



se lleva a reflujo durante 6 horas. Se evapora el disolvente y se adiciona 400 cc de agua y se extrae mediante 2 x 100 cc de éter. La fase acuosa se acidifica mediante HCl al 50%. Se adiciona el producto obtenido y recristaliza en una mezcla de benceno y de éter de petróleo. Así se obtienen 15 g de producto: PF (20): 125-127.

| análisis centesimal | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| % cal. | 68,00 | 5,71 | 5,66 |
| % ha. | 68,10 | 5,75 | 5,80 |

10.

Ejemplo 5ácido 1-p-metilfenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

Se adiciona 34 g de KOH a 34 g de 1-p-metilfenil-2,5-dimetil-3-pirrolacetónitrilo en 340 cc de etanol y se lleva a reflujo durante 7 horas. El alcohol se evapora y se diluye mediante 200 cc de agua. La fase acuosa se lava con éter, luego se acidifica mediante HCl al 50%. El producto, se filtra, se seca y recristaliza en una mezcla de éter y éter de petróleo.

15.

Así se obtiene 24,7 g. Rdt: 67%. PF(20): 110-112.

20.

| análisis centesimal | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| % cal. | 74,05 | 7,04 | 5,76 |
| % ha. | 73,95 | 6,95 | 5,78 |

Ejemplo 6ácido 1-p-clorofenil-2-metil-5-p-metilfenil-3-pirrolacético

25.

34,3 g (0,1 mol) de 1-p-clorofenil-2-metil-5-p-metilfenil-3-pirrolacetato de etilo, 200 cc de etanol y 20 g de NaOH se calientan al baño maría a 50°C durante 2,30 horas. El disolvente se evapora bajo vacío y el residuo se diluye mediante 200 cc de agua. Se lava con éter y se acidifi-

30.

409944

= 14 =



ca mediante HCl al 20%. El sólido obtenido se filtra, se lava con éter de petróleo, se seca y recristaliza en una mezcla de benceno y de éter de petróleo. Así se obtiene 27 g de producto. Rdt: 80%; PF(°C): 165-167 (con descomposición).

5.

| análisis centesimal | C | H | N |
|---------------------|-------|------|------|
| % cal. | 70,69 | 5,34 | 4,12 |
| % ha. | 71,02 | 5,60 | 4,05 |

Ejemplo 7

10. sal de etanolamina del ácido 1-(2-piridil)-2,5-dimetil-3-pirrolacético

Se adiciona 14 g de KOH y 150 cc de etanol a 14 g de 1-(2-piridil)-2,5-dimetil-3-pirrolacetonitrilo. Se lleva a reflujo durante 5 horas. Tras evaporación del alcohol se diluye mediante 150 cc de agua, se lava mediante 2 x 100 cc de éter y se acidifica mediante HCl al 20%; el aceite obtenido se extrae mediante éter.

15.

Tras secado de la fase orgánica, se adiciona la cantidad teórica de una solución etérea de monoetanolamina; el precipitado obtenido recristaliza en una mezcla de metanol y éter.

20.

PF (°C): 78-81.

| análisis centesimal | C | H | N |
|---------------------|-------|------|-------|
| % cal. | 61,84 | 7,27 | 14,40 |
| % ha. | 61,62 | 7,42 | 14,58 |

25.

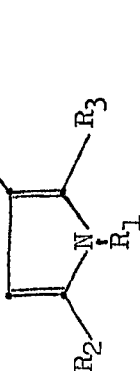
Las tablas I y II dadas a continuación se refieren a la preparación, según la invención de una serie de compuestos que responden a la fórmula general I.

409944

= 15 =



Tabla I



| Nº | R_1 | R_2 | R_3 | PF (°C) (l) | carbono | | análisis centesimal | | hidrógeno | | nitrógeno | |
|----|-------|--------|--------|--|---------|-------|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 1 | | CH_3 | CH_3 | 118-120 (C_6H_{12}) | 71,46 | 71,70 | 8,99 | 9,25 | 5,95 | 6,00 | 5,95 | 6,00 |
| 2 | | CH_3 | CH_3 | 68-81 (MeOH-Et ₂ O) (2) | 61,84 | 61,62 | 7,27 | 7,42 | 14,40 | 14,53 | 14,40 | 14,53 |
| 3 | | CH_3 | CH_3 | 83-84 (pentano) | 60,60 | 60,85 | 4,75 | 4,70 | 4,70 | 5,05 | 4,70 | 5,05 |
| 4 | | CH_3 | CH_3 | 96-97 (C_6H_{12}) | 69,50 | 69,30 | 6,60 | 6,65 | 5,40 | 5,40 | 5,40 | 5,40 |
| 5 | | CH_3 | CH_3 | 93-96 (C_6H_6 -éter de P) | 74,68 | 74,85 | 7,44 | 7,20 | 5,44 | 5,40 | 5,44 | 5,40 |
| 6 | | CH_3 | CH_3 | 102-104,5 (Et ₂ O-éter de P) | 63,75 | 63,60 | 5,35 | 5,26 | 5,30 | 5,45 | 5,30 | 5,45 |
| 7 | | CH_3 | CH_3 | 125-127 (C_6H_5 -éter de P) | 68,00 | 68,10 | 5,71 | 5,75 | 5,66 | 5,80 | 5,66 | 5,80 |
| 8 | | CH_3 | CH_3 | 110-112 (Et ₂ O-éter de P) | 74,05 | 73,95 | 7,04 | 6,95 | 5,76 | 5,78 | 5,76 | 5,78 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (1) | análisis centesimal | | | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|--|---------------------|--------------------|-------|---------------------|------|------|
| | | | | | carbono calc. | hidrógeno hall. | calc. | niitrógeno hall. | | |
| 9 | | CH ₃ | CH ₃ | 128-130 (MeOH-Et ₂ O) (2) | 59,16 | 59,02 | 6,52 | 6,40 | 8,62 | 8,50 |
| 10 | | - | CH ₃ | 172-175 (Et ₂ O-éter de P) | 70,95 | 70,68 | 4,95 | 5,20 | 4,29 | 4,15 |
| 11 | | CH ₃ | CH ₃ | 105-106 (hexano) | 64,90 | 65,05 | 5,80 | 5,80 | 5,00 | 5,05 |
| 12 | | - | CH ₃ | 164-166 (Et ₂ O-C ₆ H ₁₂) | 78,66 | 78,52 | 6,27 | 6,20 | 4,58 | 4,50 |
| 13 | | CH ₃ | CH ₃ | 102-105 (MeOH-Et ₂ O) (2) | 60,26 | 60,30 | 6,84 | 6,70 | 8,27 | 8,15 |
| 14 | | CH ₃ | CH ₃ | 115-117 (Et ₂ O-éter de P) | 63,75 | 63,90 | 5,35 | 5,40 | 5,30 | 5,30 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (1) | análisis centesimal | | | | | |
|----|--------------------------------------|----------------------|-----------------|--|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbono | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 15 | Cl -CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 102,5-104 (C ₆ H ₁₂) | 64,87 | 64,70 | 5,81 | 5,75 | 5,04 | 4,85 |
| 16 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 104-106 (MeOH-Et ₂ O) (2) | 67,08 | 66,55 | 7,95 | 7,95 | 9,20 | 9,05 |
| 17 | H | -CH ₃ | CH ₃ | 173-175 (Et ₂ O-C ₆ H ₁₂) | 76,73 | 76,73 | 7,79 | 7,75 | 4,71 | 4,45 |
| 18 | -F | -CH ₃ | CH ₃ | 185-188 (C ₆ H ₆) | 73,77 | 74,01 | 5,21 | 4,52 | 4,52 | 4,40 |
| 19 | -CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₃ | CH ₃ | 67-70 (Et ₂ O-MeOH) | 61,39 | 61,10 | 8,72 | 8,60 | 11,01 | 10,90 |
| 20 | -CH ₂ COOH | CH ₃ | CH ₃ | 130-133 (Et ₂ O-penta- no ₇) | 66,90 | 66,72 | 5,95 | 5,88 | 4,90 | 4,78 |
| 21 | CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | 114-116 (Et ₂ O-éter de P) | 69,48 | 69,45 | 6,61 | 6,60 | 5,40 | 5,45 |

409944

= 18 =



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (L) | análisis centesimal | | | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|--|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbóno | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 22 | | CH ₃ | CH ₃ | 123-124,5 (Et ₂ O-éter de P) | 56,40 | 56,70 | 4,39 | 4,55 | 4,70 | 4,90 |
| 23 | | | CH ₃ | 191-193 (C ₆ H ₆) | 63,35 | 63,70 | 4,20 | 4,30 | 3,90 | 3,70 |
| 24 | | | CH ₃ | 183-.84 (C ₆ H ₆) | 70,69 | 70,95 | 5,31 | 5,50 | 4,12 | 3,95 |
| 25 | | CH ₃ | CH ₃ | 108-109 (C ₆ H ₁₂) | 70,30 | 70,60 | 7,00 | 7,15 | 5,10 | 5,25 |
| 26 | | CH ₃ | CH ₃ | 112,5-113,5 (Et ₂ O-éter de P) | 56,40 | 56,35 | 4,40 | 4,45 | 4,70 | 4,70 |
| 27 | | CH ₃ | CH ₃ | 97-99 (Et ₂ O-éter de P) | 74,00 | 74,30 | 7,00 | 7,05 | 5,75 | 5,90 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (l) | análisis centésimal | | | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|---|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbono | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 28 | | CH ₃ | CH ₃ | 100-101 (hexano) | 74,70 | 74,60 | 7,45 | 7,50 | 5,45 | 5,60 |
| 29 | | CH ₃ | CH ₃ | 95-96 (éter de P) | 64,85 | 64,65 | 5,80 | 5,75 | 5,00 | 5,10 |
| 30 | | | CH ₃ | 165-167 (C ₆ H ₆ -éter de P) | 70,69 | 71,02 | 5,34 | 5,60 | 4,12 | 4,05 |
| 31 | | | CH ₃ | 161-163 (C ₆ H ₆ -éter de P) | 74,29 | 74,50 | 5,61 | 5,65 | 4,33 | 4,30 |
| 32 | | | CH ₃ | 135-137 (C ₆ H ₆ -éter de P) | 70,05 | 70,00 | 4,95 | 5,00 | 4,30 | 4,20 |
| 33 | | CH ₃ | CH ₃ | 96-98 (hexano) | 66,40 | 66,60 | 6,60 | 6,85 | 4,80 | 4,70 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (l) | análisis centesimal | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|---|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| | | | | | carbono calc. hall. | hidrógeno calc. hall. | nitrógeno calc. hall. | |
| 34 | | CH ₃ | CH ₃ | 81,5-82,5 (éter de P) | 75,75 | 8,10 | 8,20 | 4,90 |
| 35 | | CH ₃ | CH ₃ | 71-72 (pentano) | 64,85 | 5,80 | 5,90 | 4,95 |
| 36 | | CH ₃ | CH ₃ | 139-142 (hexano) | 68,85 | 6,60 | 6,50 | 11,30 |
| 37 | | CH ₃ | CH ₃ | 132-133 (Et ₂ O-éter de P) | 65,90 | 5,55 | 5,63 | 5,05 |
| 38 | | | CH ₃ | 197-200 (C ₆ H ₆ -éter de P) | 70,04 | 4,95 | 5,00 | 4,20 |
| 39 | | CH ₃ | CH ₃ | 103-104 (éter de P) | 72,35 | 8,00 | 7,90 | 4,30 |
| 40 | | | CH ₃ | 165-166 (C ₆ H ₆) | 74,75 | 5,95 | 6,15 | 4,40 |

409944

= 21 =



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (L) | análisis centesimal | | | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|---|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbono | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 41 | | | CH ₃ | 156-157 (C ₆ H ₆ -hexano) | 70,70 | 70,85 | 5,30 | 5,30 | 4,10 | 4,10 |
| 42 | | | CH ₃ | 131-133 (C ₆ H ₆ -éter de P) | 70,70 | 70,70 | 5,30 | 5,30 | 4,10 | 4,00 |
| 43 | | CH ₃ | CH ₃ | 109,5-111 (pentano) | 65,45 | 65,35 | 6,20 | 6,20 | 5,00 | 5,10 |
| 44 | | CH ₃ | CH ₃ | 112-113 (Et ₂ O-pentano) | 66,94 | 66,95 | 6,48 | 6,48 | 6,00 | 6,00 |
| 45 | | CH ₃ | CH ₃ | 155-156 (benceno) | 78,95 | 79,00 | 6,65 | 6,65 | 4,40 | 4,25 |
| 46 | | CH ₃ | CH ₃ | 229-230 (descom posición) (éter-pentano) | 62,28 | 62,40 | 5,23 | 5,23 | 4,84 | 4,65 |

409944

= 22 =



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (l) | análisis centesimal | | | | | |
|----|-----------------------------|-----------------|-----------------|---|---------------------|-------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | hidrógeno | nitrógeno | | | | |
| | | | | | carb. calc. | carb. hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 47 | | CH ₃ | CH ₃ | 128-130 (Et ₂ O-pentano) | 54,56 | 54,32 | 4,58 | 4,62 | 4,55 | 4,50 |
| 48 | | CH ₃ | CH ₃ | 116-117,5 (Et ₂ O-pentano) | 61,33 | 61,50 | 5,49 | 5,35 | 4,77 | 4,65 |
| 49 | $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ | CH ₃ | CH ₃ | 97-100,5 (Et ₂ O-éter de P) | 62,54 | 62,58 | 8,11 | 7,99 | 6,63 | 6,55 |
| 50 | | CH ₃ | CH ₃ | 59,5-61,5 (pentano Et ₂ O) | 71,55 | 71,68 | 6,70 | 6,82 | 4,90 | 4,81 |
| 51 | | CH ₃ | CH ₃ | 162-164 (Et ₂ O-pentano) | 65,92 | 65,08 | 5,53 | 5,51 | 5,13 | 5,08 |
| 52 | | CH ₃ | CH ₃ | 97-98 (Et ₂ O-pentano) | 69,50 | 69,62 | 6,60 | 6,55 | 5,40 | 5,25 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (l) | análisis centesimal | | | | | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|--|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbono | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | Hall. | calc. | Hall. | calc. | Hall. |
| 53 | | CH ₃ | CH ₃ | 98-99 (Et ₂ O-pentano) | 74,40 | 74,85 | 7,45 | 7,60 | 5,45 | 5,45 |
| 54 | | CH ₃ | CH ₃ | 147-148 (Et ₂ O-pentano) | 56,40 | 56,35 | 4,40 | 4,35 | 4,70 | 4,80 |
| 55 | | CH ₃ | CH ₃ | 114,5-117,5 (Et ₂ O-pentano) | 74,70 | 74,35 | 7,45 | 7,60 | 5,45 | 5,40 |
| 56 | | CH ₃ | CH ₃ | 147-149 (Et ₂ O-pentano) | 56,40 | 56,15 | 4,40 | 4,65 | 4,70 | 4,90 |
| 57 | | CH ₃ | CH ₃ | 128-130 (C ₆ H ₁₂) | 61,75 | 61,45 | 4,84 | 5,05 | 4,80 | 4,65 |

409944



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF(°C) (l) | análisis centesimal | | | | | |
|----|--------------------------------|-----------------|-----------------|---|---------------------|--------------------|-------|--------------------|------|------|
| | | | | | carbón calc. | hidrógeno hall. | calc. | nitrógeno hall. | | |
| 58 | | CH ₃ | CH ₃ | 61-63 (hexano) | 71,05 | 70,90 | 7,36 | 7,50 | 4,87 | 4,90 |
| 59 | | CH ₃ | CH ₃ | 127-129 (ciclohexano) | 56,40 | 56,50 | 4,39 | 4,50 | 4,70 | 4,75 |
| 60 | | CH ₃ | CH ₃ | 84-86 (hexano) | 56,40 | 56,20 | 4,39 | 4,60 | 4,70 | 4,80 |
| 61 | | | | 220-222 (C ₆ H ₆) | 74,32 | 74,60 | 4,67 | 4,80 | 3,61 | 3,60 |
| 62 | nC ₄ H ₉ | CH ₃ | CH ₃ | Líquido | 68,87 | 68,90 | 9,15 | 8,90 | 6,69 | 6,80 |
| 63 | | CH ₃ | CH ₃ | 79-80,5 (hexano) | 74,70 | 74,80 | 7,45 | 7,60 | 5,45 | 5,40 |

409944



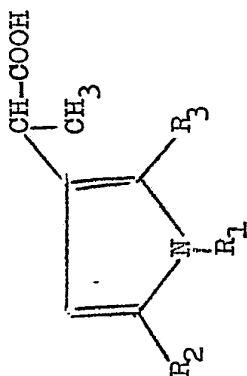
| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) (1) | análisis centesimal | | | | | |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|---|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | carbono | | hidrógeno | | nitrógeno | |
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 64 | | CH ₃ | CH ₃ | 70-72 (hexano) | 75,25 | 75,40 | 7,80 | 7,95 | 5,16 | 5,20 |
| 65 | | CH ₃ | CH ₃ | Líquido | 74,70 | 74,90 | 7,45 | 7,40 | 5,45 | 5,30 |
| 66 | CH ₃ | | CH ₃ | 130-131,5 (C ₆ H ₆) | 73,35 | 73,70 | 6,60 | 6,80 | 6,10 | 6,05 |
| 67 | CH ₃ | | CH ₃ | 137-139 (Et ₂ O -éter de P) | 74,00 | 73,70 | 7,04 | 7,20 | 5,75 | 5,65 |

(1) El disolvente de recristalización se indica entre paréntesis

(2) Punto de fusión de la sal de etanolamina



Tabla II



| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF (°C) | carbono | | análisis centesimal | | hidrógeno | | nitrógeno | |
|----|----------------|-----------------|-----------------|--|---------|-------|---------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | | | | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. | calc. | hall. |
| 68 | | CH ₃ | CH ₃ | 102-104 (Et ₂ O-pentano) | 64,87 | 64,75 | 5,81 | 5,90 | 5,04 | 5,00 | | |
| 69 | | CH ₃ | CH ₃ | 91-92 (pentano) | 68,95 | 68,85 | 6,17 | 6,25 | 5,36 | 5,35 | | |

409944



5. La tabla III dada a continuación concierne a los resultados farmacéuticos para una serie de compuestos dados en las tablas I y II. Los números reincidentes en la primera columna de esta tabla III corresponden a los números de la primera columna de las tablas I y II para indicar los compuestos correspondientes.

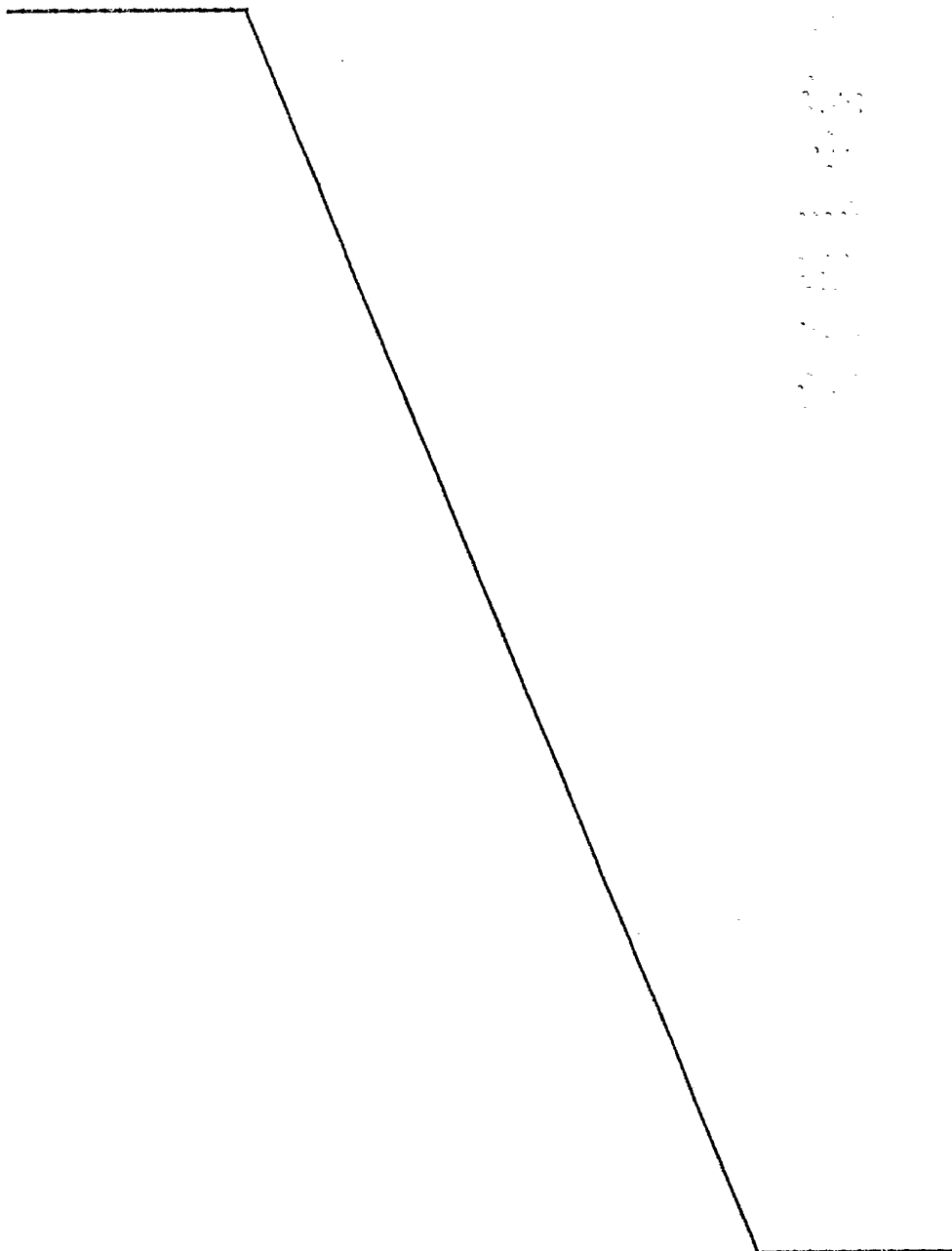


TABLA III

| Nº | Toxicidad acuosa ratón via oral DL ₅₀ mg/kg | actividad anti-in- flamatoria | | Actividad analgésica Siegmund (3) | Randall & Selitto (4) |
|----|--|----------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------|
| | | abscesos (1) | écemas (2) | | |
| 68 | 2250 (1406-3600) | + | 0,14 | > 100 | 95 (400) |
| 4 | | + | 0,52 | 25 (13-48) | 77 (400) |
| 6 | 780 (655-928) | + | 1,10 | 21,5 (15,9-29) | 83 (50) |
| 7 | 740 (649-844) | + | 1,20 | 23 (15-34) | 54 (50) |
| 8 | 2850 (2151-3776) | + | 0,06 | 75 (34-165) | 83 (100) |
| 9 | 1650 (1320-2063) | + | 0,72 | 160 (67-384) | 138 (400) |
| 10 | | + | | 28,5 (19-43) | 130 (400) |
| 11 | 1700 (1308-2210) | + | 0,10 | 46,5 (34-63) | 56 (400) |
| 14 | 1400 (966-2030) | + | 0,90 | 49 (29-83) | 80 (400) |
| 18 | ± 2850 | 0 | 0,27 | 41 (24-70) | 133 (25) |
| 25 | 1230 (1088-1390) | 0 | | 67 (33-137) | 111 (100) |
| 27 | 1125 (833-1519) | + | | 59 (35-100) | |
| 28 | 1900 (1397-2584) | + | | 53 (34-82) | |
| 31 | ± 4000 | + | | 20,5 (14,1-29,7) | |
| 47 | 1350 (1595-1728) | + | | 46 (32-67) | |
| 55 | 2170 (1517-3103) | + | | > 400 | 131 (400) |
| 56 | 1000 (806-1240) | + | | 64 (29-141) | |
| 59 | | + | | 98 (41-235) | |

409944



409944



- (1) Abceso a la carragenina en la rata; método de Benitz et Hall; método de pantalla (dosis única 500 mg/kg per os) el tanto por ciento de reducción de peso de los abcesos que corresponden a +++ indi a una actividad neta que se aprecia entonces por comparación a la fanilbutazona en el ensayo de los edemas a la carragenina.
5. (2) edema a la carragenina en la rata; la actividad se expresa con relación a la fenilbutazona = 1.
10. (3) ensayo de Siegmund: DE_{50} en mg/kg per os en ratones.
- (4) ensayo de Randall y Selitto: aumento del peso soportado por la pata inflamada de la rata; entre paréntesis: dosis administrada en mg/kg per os.
- A continuación se dan algunos ejemplos particulares de composiciones farmacéuticas para comprimidos, ampollas supositorios y pomadas:
15. 1 - Comprimidos de 250 mg
- a) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético 250 mg
20. óxido de magnesio 20 mg
- Avical pH 101 (celulosa microcristalina) 125 mg
- b) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético 250 mg
- almidón 75 mg
25. lactosa 40 mg
- óxido de magnesio 10 mg
- gelatina 5 mg
- c) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético 200 mg
30. Primogel (glicolato de sosa de almidón) 50 mg

409944



| | | |
|-----|---|---------|
| | STA-RX 1500 (almidón pretratado) | 95 mg |
| | aceite de ricino hidrogenado | 5 mg |
| | óxido de magnesio | 25 mg |
| | 2 - <u>Ampollas de 250 mg</u> | |
| 5. | a) etanolamina de ácido l-p-clorofenil- -2,5-dimetil-3-pirrolacético (ácido) | 250 mg |
| | alcohol bencílico | 1,5 mg |
| | agua bidestilada c.s. | 3 cc |
| 10. | b) etanolamina de ácido l-p-clorofenil- -2,5-dimetil-3-pirrolacético (ácido) | 250 mg |
| | p-clorometacresol | 6 mg |
| | metanisulfito sódico | 3 mg |
| | agua bidestilada c.s. | 3 cc |
| 15. | c) l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacetato sódico (ácido) | 250 mg |
| | ácido tioglicólico | 0,25 mg |
| | agua bidestilada c.s. | 3 cc |
| | 3 - <u>Supositorios</u> | |
| 20. | a) ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 250 mg |
| | monoestearato de polioxietilen-sorbitan | 2050 mg |
| | b) ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 250 mg |
| 25. | Syndermin GMR (mono-ricino-oleato de glicerina | 115 mg |
| | Adeps solidus (mezcla de mono-, di- y tri- glicéridos de ácidos grasos) | 1935 mg |
| 30. | c) ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético (ácido) | 250 mg |
| | aerosil simple | 30 mg |



409944

| | | |
|-----|--|------------|
| | Adeps solidus | 2020 mg |
| | d) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético | 250 mg |
| | dibucaína HCl | 4 mg |
| 5. | Adeps solidus | 2046 mg |
| | e) 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacetato sódico (ácido) | 250 mg |
| | butilhidroxianisol | 0,4 mg |
| | ácido cítrico | 0,2 mg |
| 10. | Adeps solidus | 2049,4 mg |
| | f) etanolamina de ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético (ácido) | 250 mg |
| | acetato de dl-alfa-tocoferol | 0,15 mg |
| | Adeps solidus | 2049,85 mg |
| 15. | 4 - <u>Pomadas</u> | |
| | a) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético | 5 g |
| | vaselina blanca | 85 g |
| | lanolina | 10 g |
| 20. | acetato de dl-alfa-tocoferol | 0,075 g |
| | b) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético | 5 g |
| | parafina líquida | 11,25 g |
| | alcohol cetílico | 9 g |
| 25. | propilenglicol | 9 g |
| | monoestearato de polioxietilensorbitan | 1,62 g |
| | monoestearato de sorbitan | 1,08 g |
| | p-oxibenzoato de metilo | 0,18 g |
| | p-oxibenzoato de propilo | 0,02 g |
| 30. | acetato de dl-alfa-tocoferol | 0,075 g |

409944



| | | | |
|-----|--|--------|----|
| | agua destilada | 62,775 | g |
| | c) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 5,000 | g |
| | laurilsulfato de sodio | 12,820 | g |
| 5. | p-oxibenzoato demetilo | 0,095 | g |
| | glicerina | 9,500 | g |
| | agua destilada | 71,160 | g |
| | d) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 5,000 | g |
| 10. | anfocerina K (mezcla de alcoholes gra sos, ésteres céreos y grasas) | 68,600 | g |
| | eutanol G (alcoholes grasos saturad s | | |
| | líquidos con predominio de octildodecanol | 20,800 | g |
| | monoricinoleato de polietilenglicol | 5,515 | g |
| 15. | acetato de dl-alfa-tocoferol | 0,075 | g |
| | ácido cítrico | 0,010 | g |
| | 5 - <u>Gélulos de 100 mg</u> | | |
| | a) ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 100 | mg |
| 20. | lactosa | 75 | mg |
| | óxido de magnesio | 10 | mg |
| | ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 100 | mg |
| | STA-RX 1500 | 50 | mg |
| 25. | óxido de magnesio | 30 | mg |
| | ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3- pirrolacético | 100 | mg |
| | Avicel | 50 | mg |
| | lactosa | 25 | mg |
| 30. | óxido de magnesio | 25 | mg |

409944



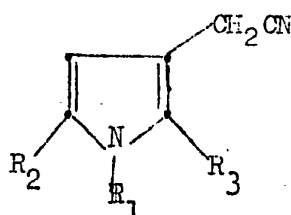
Tabla IV

Esta tabla agrupa las características físicas de los nitrilos que constituyen productos intermedarios de la fórmula IIa en el procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula I.

5.

Los números indicados en la primera columna de esta tabla corresponden a los de la misma columna de la tabla I, de suerte que un compuesto de la tabla IV, que lleva el mismo número de un compuesto de la tabla I, es un producto intermedario en el procedimiento de preparación de este compuesto de la tabla I.

10.





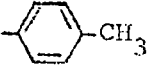

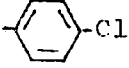

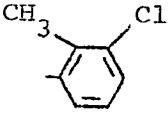
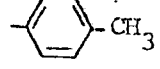

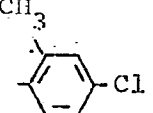

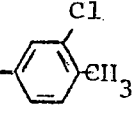





(IIa)

15.

| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|----|----------------|-----------------|-----------------|--|
| 1 | | CH ₃ | CH ₃ | 152-156 (1 mm) n _D ²⁵ = 1,5243 |
| 2 | | CH ₃ | CH ₃ | 58-62 (meOH-H ₂ O) |
| 3 | | CH ₃ | CH ₃ | 130-135 (0,2 mm) n _D ²⁵ = 1,5146 |
| 4 | | CH ₃ | CH ₃ | 64-64.5 (MeOH-H ₂ O) |
| 5 | | CH ₃ | CH ₃ | 76-78 (hexano) |



409944

| Nº | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Punto de fusión P. de ebullición (°C) |
|-----|---|---|-----------------|---|
| 5. |  | CH ₃ | CH ₃ | 84-85 (MeOH-H ₂ O) |
| |  | CH ₃ | CH ₃ | 142-145 (0,7 mm) n _D ²⁵ = 1,5470 |
| |  | CH ₃ | CH ₃ | 38-40,5 (MeOH) |
| 10. |  | CH ₃ | CH ₃ | 60-62 (isoPrOH) |
| |  |  | CH ₃ | 105-107 (Pentano) |
| 15. |  | CH ₃ | CH ₃ | 145-150 (0,5 mm) n _D ²⁵ = 1,5670 |
| |  |  | CH ₃ | 96-99 (Et ₂ O-éter de P) |
| 20. |  | CH ₃ | CH ₃ | 87-88 (hexano) |
| |  | CH ₃ | CH ₃ | 86-88 (MeOH-H ₂ O) |
| |  | CH ₃ | CH ₃ | 54-55,5 (MeOH-H ₂ O) |
| 25. |  | CH ₃ | CH ₃ | 156-160 (1 mm) n _D ²⁵ = 1,5522 |
| |  |  | CH ₃ | 90-91 (Et ₂ O-éter de P) |
| |  |  | CH ₃ | 87-89 (Pentano- -Et ₂ O) |



409944

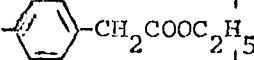
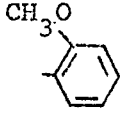
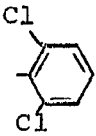
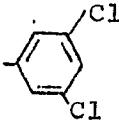

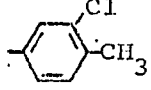

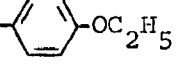
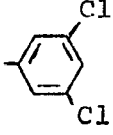
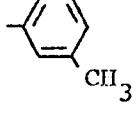
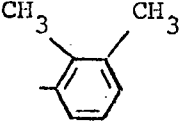
5.

10.

15.

20.

25.

| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|----|---|---|----------------|---|
| 19 | $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | CH_3 | CH_3 | 113-115 (0,5 mm) |
| 20 |  | CH_3 | CH_3 | 188-194 (0,4 mm) |
| 21 |  | CH_3 | CH_3 | 87-89 (isoPrOH-H ₂ O) |
| 22 |  | CH_3 | CH_3 | 68-69 (MeOH-H ₂ O) |
| 23 |  |  | CH_3 | 115-117 (Et ₂ O- -éter de P) ² |
| 24 |  |  | CH_3 | 110-112 (Et ₂ O- -éter de P) ² |
| 25 |  | CH_3 | CH_3 | 58-60 (MeOH-H ₂ O) |
| 26 |  | CH_3 | CH_3 | 76-77,5 (MeOH-H ₂ O) |
| 27 |  | CH_3 | CH_3 | 60-61,5 (MeOH-H ₂ O) |
| 28 |  | CH_3 | CH_3 | 51-53 (MeOH-H ₂ O) |



409944

| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|--|
| 5. | 29 | CH ₃ | CH ₃ | 67-68 (MeOH-H ₂ O) |
| | 30 | | CH ₃ | 97-99 (Et ₂ O- -éter de P) |
| 10. | 31 | | CH ₃ | 110-112 (Et ₂ O- -éter de P) |
| | 32 | | CH ₃ | 122-124 (Et ₂ O- éter de P) |
| 15. | 33 | CH ₃ | CH ₃ | 75-77 (MeOH-H ₂ O) |
| | 34 | CH ₃ | CH ₃ | 168-170 (0,2 mm) |
| 20. | 35 | CH ₃ | CH ₃ | 68-69 (MeOH-H ₂ O) |
| | 36 | CH ₃ | CH ₃ | 202-206 (MeOH) |
| 25. | 37 | CH ₃ | CH ₃ | 197-200 (1 mm) |
| | 38 | | CH ₃ | 130-133 (Et ₂ O- -éter de P) |
| 30 | 39 | CH ₃ | CH ₃ | 47-49 (Pentan ^o) |

409944

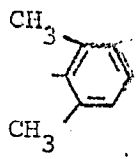
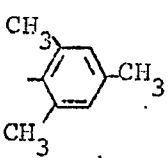
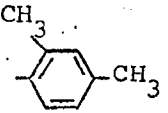

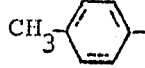


| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|--------|--|-----------------|-----------------|--|
| 40 | | | CH ₃ | 104-105 (Et ₂ O- -éter de P) |
| 5. 41 | | | CH ₃ | 125-127 (Et ₂ O) |
| 42 | | | CH ₃ | 117-119 (Et ₂ O- -éter de P) |
| 10. 43 | | CH ₃ | CH ₃ | 79-80,5 (C ₆ H ₁₂) |
| 44 | | CH ₃ | CH ₃ | 64-66 (MeOH) |
| 15. 45 | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | CH ₃ | CH ₃ | 106-107 (C ₆ H ₁₂) |
| 46 | | CH ₃ | CH ₃ | 88-90,5 (MeOH-H ₂ O) |
| 20. 47 | | CH ₃ | CH ₃ | 96-97 (MeOH-H ₂ O) |
| 48 | | CH ₃ | CH ₃ | 96-98,5 (MeOH) |
| 49 | -(CH ₂) ₃ OH | CH ₃ | CH ₃ | 167-172 (0,2 mm) |
| 25. 50 | | CH ₃ | CH ₃ | 55,5 - 56,5 (MeOH-H ₂ O) |
| 51 | | CH ₃ | CH ₃ | 48-50 (MeOH-H ₂ O) |



| N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|--------|--------------------------------|-----------------|-----------------|--|
| 52 | | CH ₃ | CH ₃ | 163-168 (0,5 mm) n _D ²⁵ = 1,5642 |
| 5. 53 | | CH ₃ | CH ₃ | 88-89 (MeOH) |
| 54 | | CH ₃ | CH ₃ | 72-73 (MeOH-H ₂ O) |
| 10. 55 | | CH ₃ | CH ₃ | 67-68,5 (MeOH) |
| 56 | | CH ₃ | CH ₃ | 69-70 (MeOH-H ₂ O) |
| 15. 57 | | CH ₃ | CH ₃ | 131-133 (Pentano) |
| 58 | | CH ₃ | CH ₃ | 66-67 (MeOH-H ₂ O) |
| 20. 59 | | CH ₃ | CH ₃ | 164-167 (0,1 mm) |
| 60 | | CH ₃ | CH ₃ | 87-89 (MeOH-H ₂ O) |
| 25. 61 | | | | 178-179 (Pentano) |
| 62 | nC ₄ H ₉ | CH ₃ | CH ₃ | 112 (0,4 mm) n _D ²⁵ = 1,4979 |



| | N° | R ₁ | R ₂ | R ₃ | PF o PE (°C) |
|-----|----|---|---|-----------------|-------------------------------|
| 5. | 63 |  | CH ₃ | CH ₃ | 85-86 (MeOH) |
| 10. | 64 |  | CH ₃ | CH ₃ | 91-92 (MeOH) |
| | 65 |  | CH ₃ | CH ₃ | 58-60 (MeOH) |
| 15. | 66 | CH ₃ |  | CH ₃ | 59-60 (MeOH-H ₂ O) |
| | 67 | CH ₃ |  | CH ₃ | 63-65 (MeOH) |

20. Por último, a continuación se dan resultados farmacológicos más completos que conciernen al ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético.

1.- Actividad analgésica

1.1. Ensayo de torsión del ácido acético en el ratón

25. Administrado por vía oral 30 minutos antes de la inyección intra-peritoneal de ácido acético, el ácido l-

409944



-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético ejerce una actividad analgésica igual a la del alclofenac.

| 5. | Producto | DE ₅₀ (mg/kg per os) y límites de confianza 0,95 | pendiente | máximo obtenido (% - dosis) |
|-----|--|--|-----------|-----------------------------|
| 10. | ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético | 21,5 (15,9-29) | 1,94 | 85 (50) |
| | alclofenac | 25,0 (16,6-38) | 5,34 | 85 (200) |
| | codeina | 17,0 (11,3-25,5) | 3,80 | 100 (80) |

1.2 Ensayo de Randall y Selitto

15. La determinación del umbral doloroso o respuesta a una presión ejercida sobre la pata inflamada por la inyección en el pie, de extracto de levadura se realiza en ratas Wister. Se retiene la respuesta obtenida 30 minutos después de la administración oral de ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético y productos usuales de comparación.

20. La diferencia entre el peso máximo medio (g) tolerado por las ratas tratadas y los testigos se da a continuación

| 25. | <u>12,5 mg/kg</u> | <u>25 mg/kg</u> | <u>50 mg/kg</u> |
|--|-------------------|-----------------|-----------------|
| ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético | 43 | 60 | 83 |

409944



| | | | |
|---------------|-------------------|------------------|--|
| | <u>12,5 mg/kg</u> | <u>25 mg/kg</u> | <u>50 mg/kg</u> |
| pentazocina | 52 | 78 | 117 |
| | <u>50 mg/kg</u> | <u>100 mg/kg</u> | <u>200 mg/kg</u> |
| alclofenac | 22 | 47 | 102 |
| aminopiridina | 19 | 60 | 66 |
| | <u>10 mg/kg</u> | <u>20 mg/kg</u> | <u>40 mg/kg</u> |
| codeina | | | 187 (depresión del sistema nervioso central) |

10.

El ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético se revela dos veces menos activo que la codeina, prácticamente equivalente a la pentazocina, cuatro veces más activo que el alclofenac y cinco veces más activo que la aminopirina (diferencia altamente significativa).

15.

2.- Actividad anti-inflamatoria

2.1. Abceso a la carragenina en la rata

La actividad del ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético no se distingue de la fenilbutazona en este ensayo (relación de actividad: 0,78-N.S.) (No significativo).

20.

2.2 Edema de la pata de rata

2.2.1. En la rata normal

La actividad del ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético se compara a la de la fenilbutazona frente al edema provocado por la inyección de carragina en el pie. El ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético administrado per os en las dosis de 20, 40 y 80 mg/

25.



409944

kg una hora antes de la inyección de carragenina manifiesta la misma actividad que dosis equivalentes de fenilbutazona. El ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético es igual a 1,10 veces la fenilbutazona (N.S.).

5. 2.2.2. En la rata surrenalectomizada:

La actividad del ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético se conserva y queda comparable a la de la fenilbutazona.

2.3. Granulomas

10. Bolas de algodón se implantan debajo de la piel de la espalda de 160 ratas. Del día 3 al día 6, las ratas se tratan mediante 35,70, 140 mg/kg/día de ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético o de fenilbutazona (per os). En el día 7 las ratas son sacrificadas y se se-
15. paran y se desecan los granulomas hasta la obtención de un peso constante. En estas condiciones, la actividad anti-inflamatoria del ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético es casi la de la fenilbutazona (ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético = 0,73 de la fenilbutazona (N.S.)).
20. En las dosis ensayadas, los productos no han afectado el peso de los animales.

2.4. Artritis con el coadyuvante de Freund en la rata

25. Se inducen poliartrosis en ratas Wistar macho de 400 a 500 g mediante la inyección intradérmica en la base de la cola del coadyuvante de Freund constituido por una suspensión de Mycobacterium butyricum (matado) en aceite de parafina (0,1 cc que contiene 0,7 mg de Mycobacterium por rata).

2.4.1. Actividad preventiva del ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

30. Si se administra por vía oral el ácido l-p-clorofe



nil-2,5-dimetil-3-pirrolacético en dosis de 25 y 50 mg/kg por día, del día 1 al día 20, después de la inyección intradérmica del coadyuvante, se constata que se ejerce una protección importante mediante el ácido 1-p-clorofenil-

5. 2,5-dimetil-3-pirrolacético en lo que concierne a la gravedad de las artritis (ver tabla).

| Tratamiento | n | dosis mg/ kg/día | Marca (medio \pm E.S.) | | | ganancia de peso g \pm E.S. |
|--|----|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| | | | día 14 | día 17 | día 21 | |
| controles | 45 | - | 12.18 \pm 0.48 | 12.89 \pm 0.42 | 13.36 \pm 0.46 | -79 \pm 5 |
| ácido 1-p- -clorofenil- 2,5-dimetil- 3-pirrolacé- tico | 17 | 25 | 6.82 ^{***} \pm 1.08 | 5.12 ^{***} \pm 0.92 | 4.63 ^{***} \pm 0.93 | -58 \pm 10 |
| | 9 | 50 | 5.11 ^{***} \pm 0.84 | 3.78 ^{***} \pm 1.79 | 3.00 ^{***} \pm 0.50 | -38 ^{***} \pm 6 |
| fenilbuta- zona | 15 | 50 | 7.20 ^{***} \pm 0.68 | 5.07 ^{***} \pm 0.68 | 4.00 ^{***} \pm 0.72 | -23 ^{***} \pm 7 |

15. * significativamente diferente de los controles en el umbral alfa = 0,05.

*** significativamente diferente de los controles en el umbral alfa = 0,01.

E.S. = error usual.

20. Esta protección es estadísticamente significativa (on el umbral alfa: 0,01) y es estadísticamente idéntica con 25 ó 50 mg/kg/día de ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético o 50 mg/kg de fenilbutazona. La pérdida de peso constatada en los controles se reduce igualmente mediante el tratamiento; para este punto de vista,
25. las diferencias observadas tras tratamiento con el ácido



409944

l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético y con la fenilbutazona de 50 mg/kg/día son estadísticamente significativas. (alfa : 0,01) e idénticas para los dos productos.

2.4.2. Actividad curativa del ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético

5. Cuando se administra ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético per os a la dosis de 25 mg/kg a partir del día 21 tras la inyección intradérmica de coadyuvante, se constata una reducción de la gravedad de la artritis tan importante como en las ratas tratadas en las mismas condiciones mediante 50 mg/kg/día de fenilbutazona. Después de 3 días de tratamiento, el ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético reduce significativamente la gravedad de la artritis ($p = 0,001$) mientras que no se observa ninguna evolución espontánea significativa en los controles y no tiene efecto significativo en la fenilbutazona (50 mg/kg/día). Después de 15 días de administración, el ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético (25 mg/kg/día) y la fenilbutazona (50 mg/kg/día) reduce a la mitad la importancia de las artritis. Asimismo, el ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético es activo como la fenilbutazona a dosis dos veces más débiles que las de ésta. Por el contrario, la fenilbutazona corrige significativamente (alfa = 0,01) la pérdida de peso observada en los controles mientras que el ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético es a este respecto sin efecto ((ver tabla que sigue)).

Artritis con el coadyuvante - tratamiento curativo
(medios + E.S.)

409944



| productos | dosis mg/kg | marca en los días... | | | | | ganancia de peso corpo- ral (g) |
|--|----------------|----------------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|---------------------------------------|
| | | <u>21</u> | <u>24</u> | <u>28</u> | <u>31</u> | <u>35</u> | |
| controles | - | 13.7 ± 0.6 | 14.0 ± 0.6 | 13.0 ± 0.6 | 12.1 ± 0.7 | 11.2 ± 0.6 | -22.6 ± 8.7 |
| ácido 1-p- clorofenil- 2,5-dimetil- -3-pirrola- cético | 25 | 14.5 ± 0.6 | 13.5 ± 0.6 | 11.6 ± 0.6 | 9.5** ± 0.7 | 6.9*** ± 1.2 | -19.0 ± 5.6 |
| fenilbuta- zona | 50 | 14.2 ± 0.7 | 13.8 ± 0.9 | 11.2 ± 1.1 | 8.3** ± 0.8 | 5.8*** ± 0.9 | +15.3*** ± 5.0 |

2.5. Conclusión de los estudios de la actividad anti-inflamatoria

15. El ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético parece tan activo como la fenilbutazona frente a inflamaciones agudas (edemas de la pata con la carragenina). Aún cuando es equivalente a la fenilbutazona en el ensayo de los granulomas con las bolas de algodón, el ácido
20. 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-2-pirrolacético es superior a la fenilbutazona frente a artritis con el coadyuvante de Freund, tanto a título preventivo como a título curativo. La actividad anti-inflamatoria del ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético no es modificada por la surrenalactomía.
- 25.

3. Actividad antipirética

El ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacéti-

409944



co se ha ensayado en las dosis de 50 y 200 mg/kg en el cone-
jo hecho febril mediante inyección intravenosa de vacuna
anti-gonocócica. Se observa una relación efecto-dosis;
el producto se prueba más activo que el alclofenac y por
5. consiguiente mucho más activo que el ácido acetilsalicí-
lico (por lo menos 6 veces).

4. Farmacología general

4.1. Influencia sobre el sistema cardio-vascular

10. La administración diaria durante 3 meses a la rata
(via oral) de dosis de 12,5, 25 y 50 mg/kg no modifica ni
la presión arterial ni el ritmo cardíaco.

4.2. Influencia sobre el sistema nervioso central

15. Búsqueda de un eventual poder tranquilizante: el
ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético a partir
de una dosis de 50 mg/kg, potencializa el tiempo de sue-
ño inducido mediante los barbitúricos.

4.3. Influencia sobre el tracto digestivo

20. El ácido l-p-cloro-2,5-dimetil-3-pirrolacético no
provoca ningún retraso del tránsito intestinal del ratón
hasta dosis de 100 mg/kg. A 200 mg/kg tiene tendencia al
retraso.

5. Toxicología

5.1. Toxicidad aguda por via oral

25. Ratones: 780 mg/kg (655-928)
Ratas: 560 mg/kg (439-714)

5.2. Tolerancia por via oral - Experiencia de 15 días en
la rata

El ácido l-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético
administrado cotidianamente a ratas en las dosis de 12,5,
25 y 50 mg/kg durante dos semanas no provoca signo de to-



xicidad aparente; la dosis de 100 mg/kg/día parece igualmente bien tolerada.

5.3. Estudios de toxicidad subaguda por vía oral

5.3.1. Ensayo de tres meses en la rata

5.

Dosis: 12,5. 25. 50 y 100 mg/kg/día.

Las dosis diarias de 12,5 y 25 mg/kg no entrañan ningún fenómeno tóxico.

5.3.2. Ensayo de tres meses en el mono

10.

Dosis: 25, 50, 100 y \geq 100 mg/kg/día.

Las dosis de 25, 50 y 100 mg/kg/día han sido perfectamente toleradas por los animales y no inducen a toxicidad en esta especie.

5.4. Búsqueda de un poder eventual teratógeno en la rata

15.

Dosis: 25, 50 y 100 mg/kg/día.

No se observa embriotoxicidad: no se detecta ninguna anomalía en los fetos nacidos de ratas tratadas mediante estas dosis.

- . . -

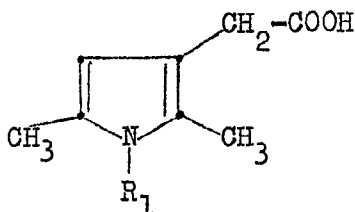
N O T A

20.

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las patentes belgas núms. 777207 del 23.12.71 y 785274 del 22.6.72.

25.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrolacéticos, de la fórmula general (I):



409944

- 49 -

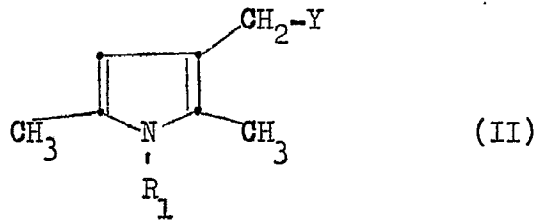
409944



en la que

R_1 representa un radical fenilo substituido por cloro, fluor, metilo o metoxilo, caracterizado porque se somete a hidrólisis un compuesto de la fórmula (II)

5.



10.

en la que

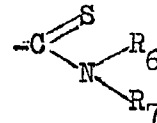
R_1 tiene uno de los significados dados antes

y

en la que

15.

$Y = -CN, -COOR_5, -CONH_2$ ó

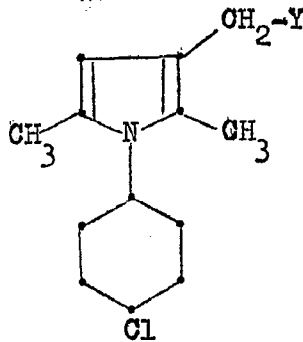


siendo R_5, R_6 y R_7 radicales alquilos de 2 a 4 átomos de carbono, R_6 y R_7 pueden igualmente formar con el átomo de nitrógeno un heterociclo del tipo piperidina o morfolina.

20.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que, de una manera particular, se prepara el ácido 1-p-clorofenil-2,5-dimetil-3-pirrolacético, por hidrólisis de un compuesto según la fórmula (II), con la estructura

25.



5.

en la cual Y tiene uno de los significados dados antes en la reivindicación 1.

10.

3. Procedimiento, según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la hidrólisis, a que se someten los compuestos de fórmula (II), se verifica en un medio acuoso o alcohólico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ordinaria y la de reflujo del disolvente elegido.

15.

4. Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrolacéticos.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 50 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 Diciembre 1972

p. a.

JAIMÉ ISEEN

p. p.

Firmado: JOSE L. MCRA