



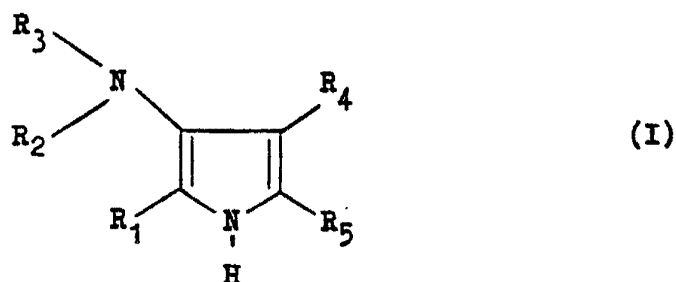
PATENTE DE INVENCION

~~449927~~ 10 ES 11 1249460 10 A1
21
22 FECHA DE PRESENTACION 1976
4401.425

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
39790/73	22 de agosto de 1.973	INGLATERRA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINOPIRROL		
71 SOLICITANTE (S)		
GRUPPO LEPETIT S.p.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Durando 38, 20158 Milan, Italia.		
72 INVENTOR (ES)		
Giorgio TARZIA, Gianbattista PANZONE.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para nuevos derivados de aminopirrol de la siguiente fórmula general:

5

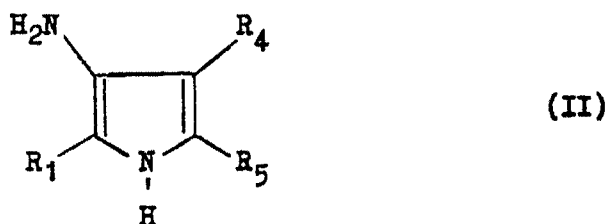


10 y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, en que R₁ representa fenilo o tolilo; R₂ y R₃ consideradas conjuntamente representan alquilideno (C₂-C₄), bencilideno o p-halogenobencilideno; R₄ representa acilo alifático (C₂-C₄), benzoilo, carbalcoxilo (C₁-C₄) y carbamilo; se elige R₅ del grupo que consiste
15 en alquilo (C₁-C₄) y carbalcoxilo (C₁-C₄).

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I comprende aquellos (y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables) en las cuales R₄ representa fenilo o tolilo; R₂ y R₃, consideradas conjuntamente, representan bencilideno o bencilideno
20 substituido con cloro; R₄ es acetilo, carbometoxilo, carbeto-xilo, carbamilo o benzoilo; y R₅ representa metilo o carbometoxilo.

El método para preparar los compuestos deseados, de acuerdo con la fórmula I, involucra la reacción del compuesto
25 de la fórmula II

30



en la que R₁, R₄ y R₅ tienen los mismos significados indicados mas arriba (descritos en la copendiente solicitud española No. 429.446) con un aldehído alifático (C₂-C₄), una cetona alifática (C₃-C₄), benzaldehído o un p-halogenobenzaldehído.

5 Se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico, tal como alcoholes (C₁-C₄), durante 3-6 horas, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

10 La base de Schiff o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, es recuperada siguiendo técnicas bien conocidas.

15 Los compuestos obtenibles mediante el procedimiento objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas sumamente interesantes; más exactamente, están dotados de notables actividades antiinflamatorias y depresora del sistema nervioso central.

20 Uno de los aspectos de la acción antiinflamatoria queda en evidencia mediante el ensayo en ratas del edema inducido por carrageenina, que se lleva a cabo de acuerdo con la metodología descrita por C.A. Winter y otros, Proc. Sec. Exptl. Biol. Mec. 111, 544, 1962. En experimentos representativos se comprobó que los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 causan una disminución porcentual del edema inducido que varía aproximadamente entre 40 y 80 cuando se los administra a niveles de dosis comprendidas entre 1/50 y 1/5 de sus valores DL₅₀ bajo las mismas condiciones experimentales, la disminución del edema inducido, causado por una droga antiinflamatoria ampliamente utilizada como por ejemplo la fenilbutazona (4-butil-1,2-difenil-pirazolidina-3,5-diona) es a aproximadamente 45 %, pero solamente cuando se administra la substancia a una dosis mayor de 1/4 de su

25

30

valor de DL₅₀. Corresponde hacer notar que las toxicidades de los derivados de aminopirrol, que constituyen la finalidad de la presente invención, son muy bajas: en efecto, salvo unas pocas excepciones, sus valores DL₅₀ son siempre mayores de 1000 mg/kg per os en los ratones, mientras que el correspondiente valor de DL₅₀ de la fenilbutazona es aproximadamente 390 mg/kg per os. Se determina las toxicidades de acuerdo con el procedimiento descrito por Lichfield y Wilcoxon, J. Pharm. Ex. Ther., 96, 99, 1949.

La siguiente tabla da una cuenta más detallada de la acción antiinflamatoria mencionada más arriba.

T A B L A

Compuesto del ejemplo	DL ₅₀ mg/kg per os, ratones	Dosis mg/kg per os, rata	% de disminución del edema inducido
1	>1000	50	23,9
		100	47,9
		200	68,2
2	>1000	20	23,9
		50	35,2
		100	47,9
		200	70,0

Aunque las vías preferidas de administración son la oral y rectal, se puede utilizar también administración parenteral. Para administración oral, se formula los compuestos en formas de dosis farmacéuticas como por ejemplo tabletas, cápsulas, elixires, soluciones y similares. La unidad de dosis puede contener los excipientes usuales, por ejemplo almidón, gomas, ácidos grasos, alcoholes, azúcares, etc. Para administración rectal, se suministra los compuestos bajo la forma de suposito-

rios, mezclados con vehículos convencionales como por ejemplo manteca de cacao, cera, espermacoti o glicoles polioxietilénicos y sus derivados. La gama de dosificación es aproximadamente 0,05 a 2,00 g por día, de preferencia administrado en dosis divididas.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la presente invención, pueden por lo tanto utilizarse bajo la forma de una composición terapéutica que comprende uno de dichos compuestos como ingrediente activo, juntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción de Formas Preferidas de Poner en Práctica la Presente Invención

La siguiente descripción adicional y ejemplos describen mejor la presente invención, así como la manera y el procedimiento de producción y uso, de modo de permitir que el entendido en esta materia pueda practicar la producción y el uso, describiendo el mejor modo, contemplado por la presente invención, para ponerla en práctica.

EJEMPLO 1

4-acetil-3-(p-clorobencilidenamino)-5-metil-2-fenilpirrol

Se agrega una solución de 5,0 g (0,0234 mol) del compuesto del Ejemplo 1 en 200 ml de etanol a una solución de 5,0 (0,0358 mol) de p-clorobenzaldehído en 100 ml de etanol entre 45 y 50°C, y se somete entonces la mezcla resultante a reflujo durante aproximadamente 4 horas. Después de enfriarla, se vierte la mezcla de reacción en 1200 ml de agua saturada con cloruro de sodio. Se forma un precipitado el cual se recupera por filtración y al cual se recristaliza en etanol/agua. El rendimiento es 9,5 g del compuesto del título. Punto de fusión 214-215°C.

EJEMPLOS 2- 9

Se preparan los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2

5 4-acetil-3-bencilidenamino-5-metil-2-fenilpirrol

A partir del compuesto del Ejemplo 1 y benzaldehido. El rendimiento es 87 %. Punto de fusión 173-176°C (en metanol).

EJEMPLO 3

10 4-carbamoil-3-isopropilidenamino-5-metil-2-fenilpirrol

A partir del compuesto del Ejemplo 3 y acetona. El rendimiento es 82 %. Punto de fusión 221-223°C (en etanolhexano).

EJEMPLO 4

15 3-bencilidenamino-4,5-dicarbometoxi-2-fenilpirrol

A partir del compuesto del Ejemplo y benzaldehido. El rendimiento es 78 %. Punto de fusión 218-220°C (en metanol).

EJEMPLO 5

20 3-bencilidenamino-4-benzoil-2-fenil-5-metilpirrol

A partir del compuesto del Ejemplo 3 y benzaldehido. El rendimiento es 88 %. Punto de fusión 210-211°C (en etanol).

EJEMPLO 6

25 4-acetil-3-(p-clorobencilidenamino)-5-metil-2-(p-tolil)-pirrol

A partir del compuesto del Ejemplo y p-clorobenzaldehido. El rendimiento es 76 %. Punto de fusión 209-210°C (en etanol).

EJEMPLO 7

30 4-carbetoxi-3-(p-clorobencilidenamino)-2-fenil-5-metilpirrol

A partir del compuesto del Ejemplo 2 y p-clorobenzaldehido. El rendimiento es 81 %. Punto de fusión 180-182°C (en etanol).

EJEMPLO 8

4-carbetoxi-3-(p-clorobencilidenamino)-5-metil-2-(p-tolil)-pirrol

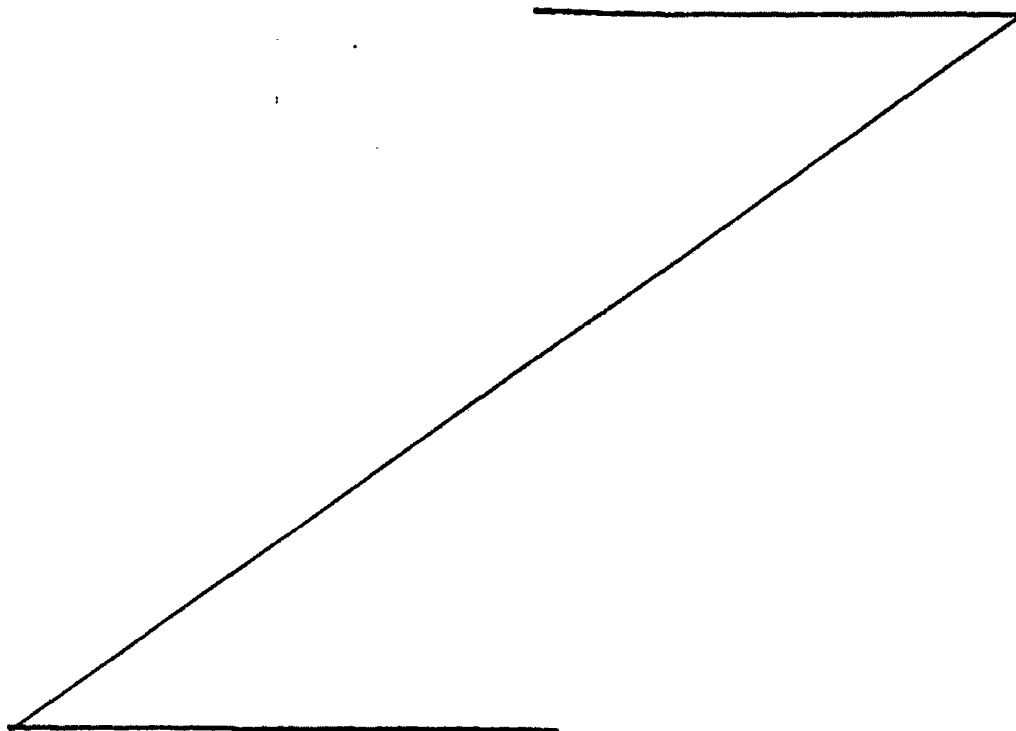
5 A partir del compuesto del Ejemplo y p-clorobenzaldehido. El rendimiento es 80 %. Punto de fusión 200-2°C (en etanolhexano).

EJEMPLO 9

4-acetil-3-(p-clorobencilidenamino)-5-metil-2-(p-tolil)-pirrol

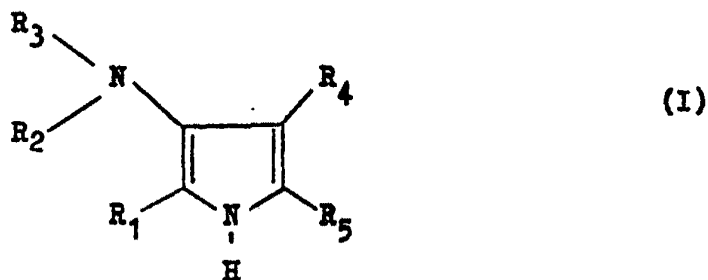
10 A partir del compuesto del Ejemplo y p-clorobenzaldehido. El rendimiento es 72 %. Punto de fusión 215°C (en etanol).

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

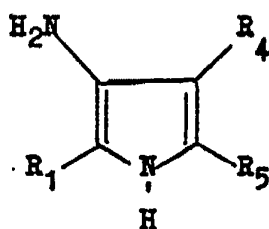


REIVINDICACIONES

18.- Procedimiento para preparar derivados de aminopirol, de la siguiente fórmula general:



10 y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, en la que R₁ representa fenilo o toliilo; R₂ y R₃ consideradas conjuntamente representan alquillideno (C₂-C₄), bencilideno, o p-halogenobencilideno; R₄ representa acilo alifático (C₂-C₄), benzilo, carbalcóxilo (C₁-C₄) y carbamilo; se elige R₅ del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y carbalcóxilo (C₁-C₄); caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



25 en la que R₁, R₄ y R₅ tienen los mismos significados indicados mas arriba con un aldehído alifático (C₂-C₄), una cetona alifática (C₃-C₄) benzaldehído o un p-halogenobenzaldehído, en un solvente orgánico, tal como alcoholes (C₁-C₄), durante 3-6 horas, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30 29.- Procedimiento para preparar derivados de aminopi



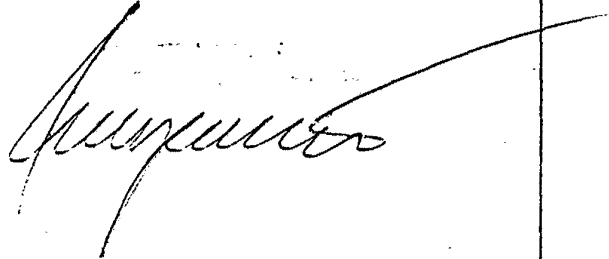
rrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

- 9 JUL. 1976

Madrid

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the company.

5

Handwritten initials or a signature in the bottom left corner of the page.