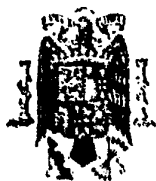


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

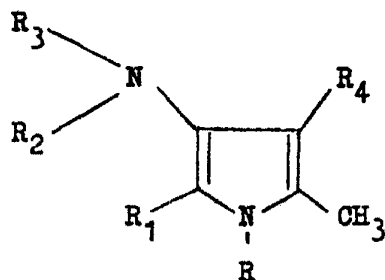
19	ES	(11)	449426	(10) A1
		(21)		
		(22)	FECHA DE PRESENTACION	
			- 1 JUL. 1976	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
39790/73	22 de agosto de 1973	INGLATERRA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//AG1K	
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 preparar nuevos derivados de aminopirrol de la siguiente fórmula general:

5



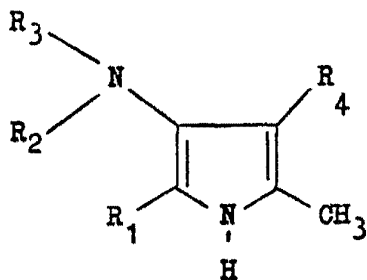
10

y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, en que se elige R del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), bencilo y clorobencilo; R₁ representa fenilo o toliilo; R₂ es un miembro de la clase que consiste en alquilo (C₁₋₄), acetilo y metansulfonilo; R₃ representa alquilo (C₁₋₄); R₄ representa acetilo, carbetoxilo o benzoilo.

15

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

20



25

en la que R₁, R₂ y R₄ tienen los mismos significados indicados mas arriba y R₃ puede ser hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), con un compuesto de la fórmula

30

R-hal

III

en la que R tiene los mismos significados indicados mas arriba y hal representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, en un solvente orgánico inerte como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un agente básico fuerte, de preferencia un metal alcalino o un hidruro de metal alcalino. Se aisla entonces el aminopirrol deseado de la fórmula I con arreglo a los procedimientos usuales bien conocidos a los expertos en el campo de la química orgánica.

Los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacológicas sumamente interesantes: más exactamente, estan dotados de notables actividades antiinflamatoria y depresora del sistema nervioso central.

Uno de los aspectos de la acción antiinflamatoria queda en evidencia mediante el ensayo en ratas del edema inducido por carragaenina, que se lleva a cabo de acuerdo con la metodología descrita por G.A. Winter y otros, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 111, 544, 1962. En experimentos representativos se comprueba que los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3 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 aproximadamente 45 %, pero solamente cuando se administra la substancia a una dosis mayor de 1/4 de su 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 excep

5 ciones, sus valores de 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 Lichtfield y Wilcoxon, J. Pharm. Exp. Ther., 96, 99, 1949.

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

T A B L A

10	Compuesto del Ejemplo	DL ₅₀ mg/kg per os, ratones	Dosis mg/kg per os, ratas	% de disminución del edema inducido
	1	>1000	100	35,1
			200	50,0
15	2	>1000	100	38,0
			200	47,6
	3	>1000	100	39,1
			200	48,8
20	fenilbutazona	390	50	33
			100	45

25 Los compuestos de la presente invención están también dotados de otras propiedades biológicas que son sumamente deseables en sustancias potencialmente antiinflamatorias. En efecto, poseen notables actividades antipiréticas y analgésicas, que son respectivamente 2, 10 y aproximadamente 4 veces las que posee el ácido acetilsalicílico. Además, los compuestos de la presente invención poseen una actividad ulcerógeno muy baja que es aproximadamente 5 a 10 veces menor que la que se observa con

30 otras sustancias antiinflamatorias conocidas terapéuticamente

utilizadas, por ejemplo ácido acetilsalicílico y fenilbutazona. Se evalúa la actividad analgésica de acuerdo con L.O. Randall y J.J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., N° 4, CXI, pág. 409, 1957. Se investiga la actividad antipirética de acuerdo con R. H. Buller y otros, J. Pharm. Pharmacol., 9, 128, 1957, mientras que se determina la acción ulcerógena de acuerdo con Thuilliet y otros, Chim. Therap., 3, 54, 1968.

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 administra los compuestos bajo la forma de supositorios, mezclados con vehículos convencionales como por ejemplo manteca de cacao, cera, espermaceti 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.

De acuerdo con la presente invención se provee una composición terapéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la presente invención juntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLO 1

4-acetil-1-(p-clorobencil)-5-metil-3-dimetilamino-2-fenilpirrol

Gota a gota se agrega una solución de 2,42 g (0,01 mol) de 4-acetil-3-dimetilamino-5-metil-2-fenilpirrol en 30 ml de dimetilformamida a una suspensión de hidruro de sodio en 10 ml de dimetilformamida. Aproximadamente entre 0 y 5°C se agita

la mezcla resultante durante 15 minutos y se agregan entonces 5,6 g (0,035 mol) de cloruro de o-clorobencilo. Se continúa la agitación durante 30 minutos a la temperatura ambiente, después de lo cual se agrega 200 ml de agua a la mezcla de reacción a la cual se extrae subsiguientemente en éter dietílico. Se separa la fase orgánica y se separa por evaporación el solvente. Se recristaliza el residuo resultante (2,90 g) en isopropanol/agua. Rendimiento en el compuesto del título: 67 %. Punto de fusión 103-105°C (en isopropanol).

EJEMPLO 2

4-acetil-1-(p-clorobencil)-5-metil-3-dimetilamino-2-fenilpirrol

Se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 52 % a partir de 4-acetil-3-dimetilamino-5-metil-2-fenilpirrol y cloruro de p-clorobencilo operando de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Punto de fusión 118-119°C (en hexano). Punto de fusión del correspondiente clorhidrato 187-188°C (en etanol/agua).

EJEMPLO 3

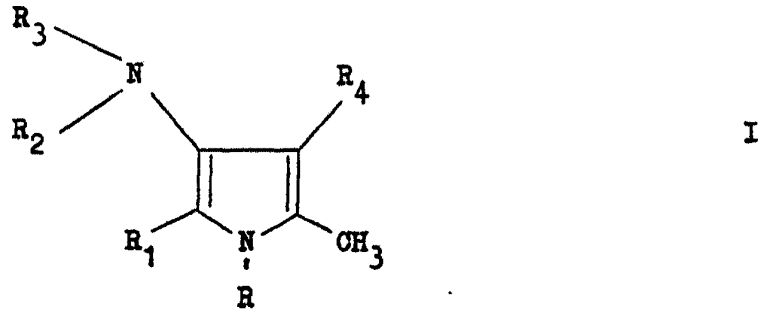
4-carbetoxi-3-(N-metilmetansulfonamido)-1,5-dimetil-2-fenilpirrol

A partir del 4-carbetoxi-3-metansulfonamido-5-metil-2-fenilpirrol y ioduro de metilo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 71 %. Punto de fusión 138-40°C (en etanol/acetona).

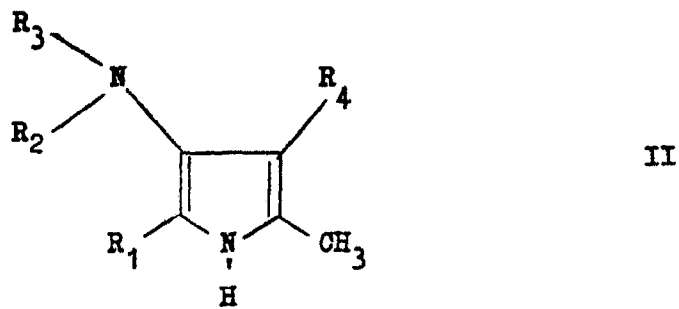
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de amino-
pirrol de fórmula I



y sus sales de ácidos farmacéuticamente aceptables, en la que
R se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₄),
bencilo y clorobencilo; R₁ representa fenilo o toliilo; R₂ es un
miembro de la clase que consiste en alquilo (C₁₋₄), acetilo y
15 metansulfonilo; R₃ representa acetilo, carboxilo o alquilo
(C₁₋₄); R₄ representa acetilo, carboxilo o benzilo; caracte-
rizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fó-
mula II



en la que R₁, R₂ y R₄ tienen los mismos significados indicados
mas arriba y R₃ puede ser hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), con un
compuesto de la fórmula



30 en la que R tiene los mismos significados indicados mas arriba

5 y hal representa un átomo de halógeno, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, en un solvente orgánico inerte como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un agente básico fuerte, tal como un metal alcalino o un hidruro de metal alcalino.

2.- Procedimiento para preparar derivados de aminopirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 1 JUL 1976

GRUPPO LEPELIT S.p.A.

A. GOMEZ ACEBO Y WUOLZ
Ingenieros de Minas y L. Geología

