

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11	NUMERO	460767	10 A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	14 JUL. 1977	
	22			

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
Int. Cl. CO7D 207/337//A61K 31/40		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7F//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento de síntesis del 1-metil-5-p-toluoilpirrol-acetato sódico.

71 SOLICITANTE (S)
LABORATORIOS FEDERICO BONET, S.A. (sociedad española)

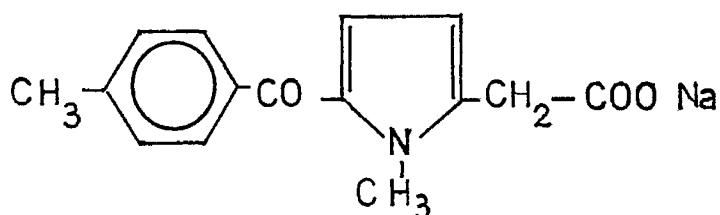
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
MADRID-16- Av. Generalísimo, 15 - 17.

72 INVENTOR (ES)
D. José Maria Vinuesa Ibeas. (español)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.

1 La presente Patente de invención se refiere a un nuevo
 procedimiento de síntesis del 1-metil-5-p-toluoilpirrol-
 5 acetato sódico, cuya fórmula desarrollada es



10 El producto en cuestión es un fármaco antiinflamatorio
 no esteroide, con propiedades analgésicas y antirreumá-
 15 ticas. Tiene un doble mecanismo de acción por inhibición
 de los procesos exudativos y por inhibición de los pro-
 cesos proliferativos. Su capacidad antiinflamatoria es
 comparable al ácido acetilsalicílico e indometacina, pe-
 20 ro su tolerancia es superior, siendo 45 veces menos ul-
 cerogénico que la indometacina.

25 La síntesis del 1-metil-5-p-toluoilpirrol-acetato sódico
 se obtiene a partir del 1-metil-2-pirrolacetoniitrilo (I)
 que por tratamiento con ácido sulfúrico diluido pasa a
1-metil-2-pirrolacetamida (II) el cual por reacción con
anhídrido p-tolúico (III) (Friedel-Crafts) da una mezcla
 de dos isómeros: el 1-metil-5-p-toluoil-pirrol-2-aceta-
 30 mida. El compuesto IV se aísla por cromatografía en co-
 lumna y por tratamiento con solución concentrada de hi-
 dróxido sódico se obtiene, el producto deseado 1-metil-5-

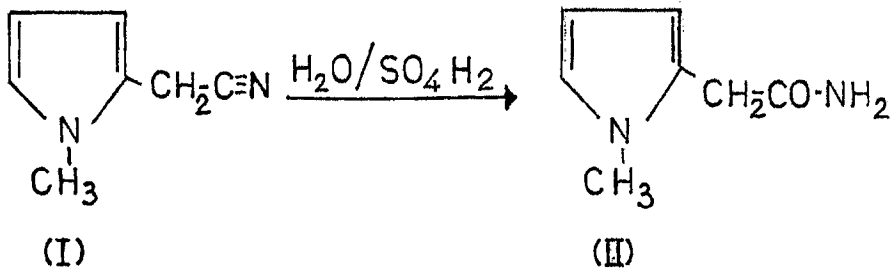
1 p-toluoilpirrol-acetato sódico, también llamado Tolmetin.
A fin de ilustrar, para mayor comprensión el procedimien-
to descrito de la presente Patente de invención se expon-
dran a continuación las condiciones generales del proceso
así como el esquema general de obtención.

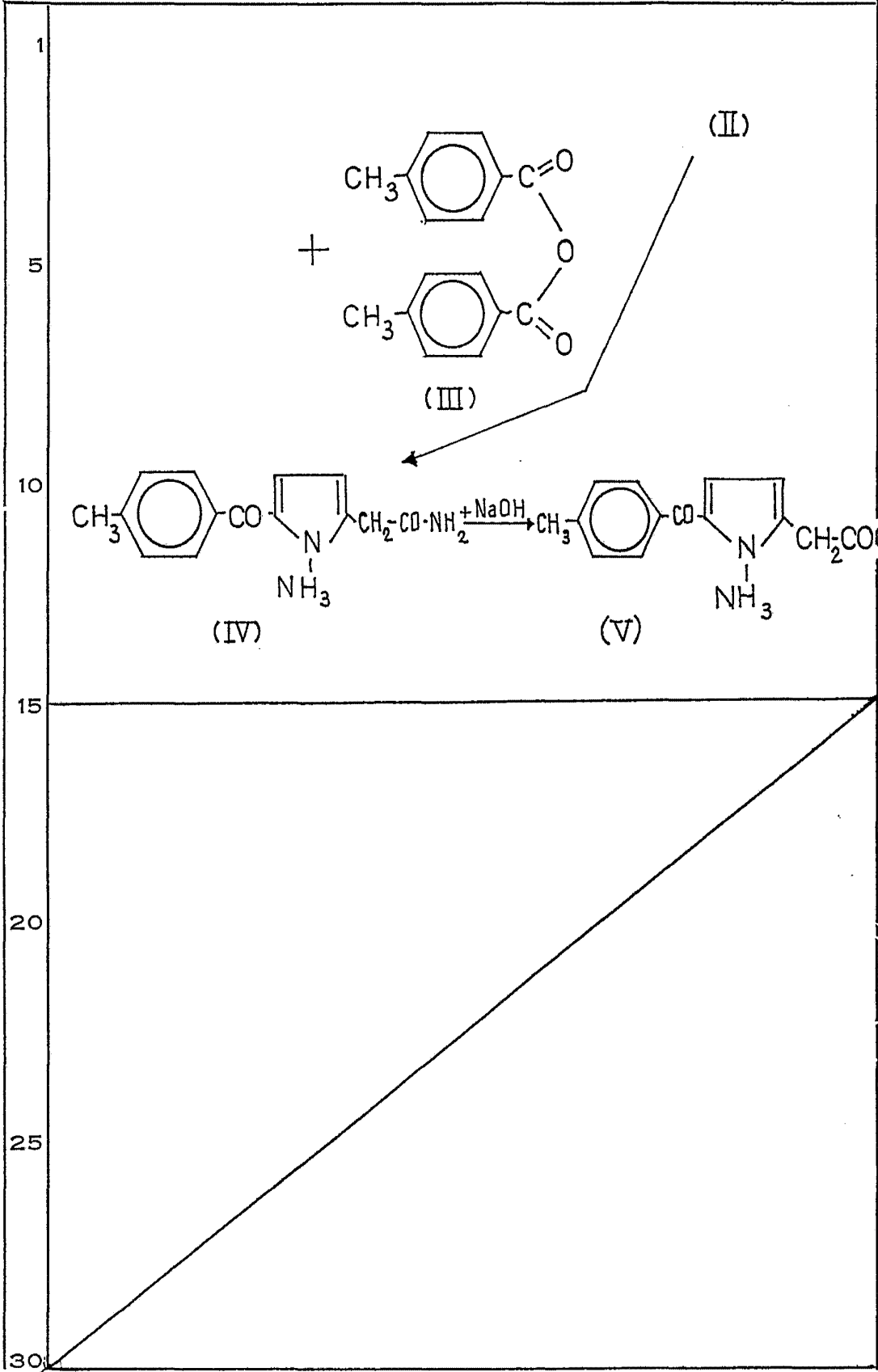
5 Condiciones generales:

La reacción entre los compuestos II y III debe realizarse
en medio totalmente anhidro usando como disolvente éter
de petróleo, como catalizador debe emplearse tricloruro
de hierro anhidro, y el recipiente de reacción debe en-
friarse exteriormente para que la temperatura no sobrepasa
los 5-10°. Al término de la reacción se descompone el
exceso de reactivos mediante adición de ácido clorhídrico
concentrado muy frío.

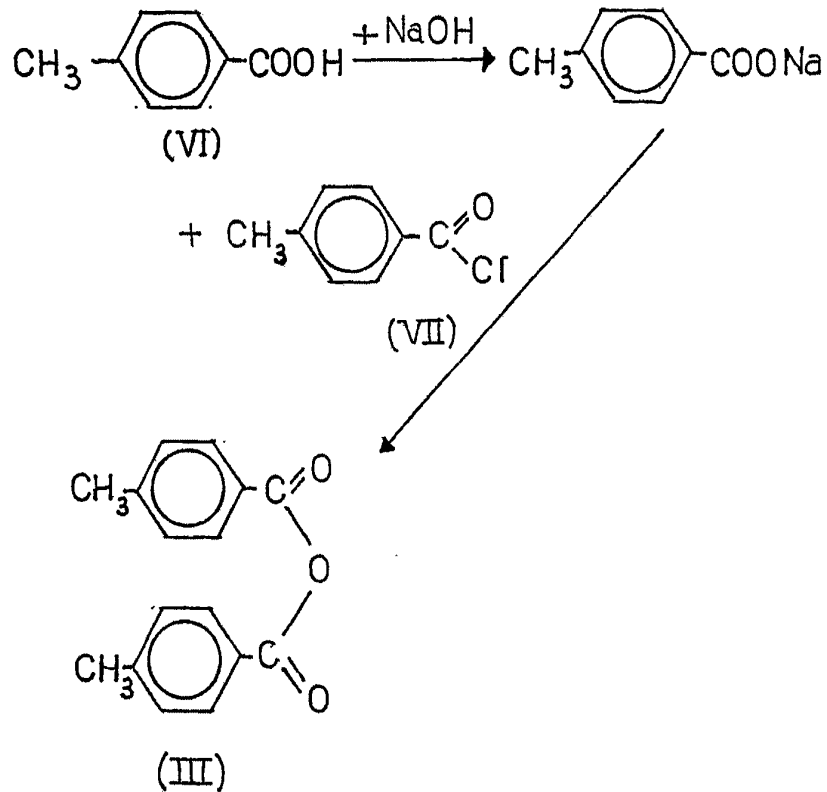
15 Se separa la fase orgánica, que se pasa por una columna
de alúmina. La elución se realiza con benceno, el cual
eluye el compuesto IV. Se evapora el disolvente al vacío
a temperatura ambiente. Se disuelve el residuo en sosa
alcohólica 1 N calentando a reflujo durante 10 horas y
evaporando el disolvente. El producto objeto de la sín-
tesis buscada en la presente Patente de invención se ob-
tiene por recristalización en metanol.

25 Esquema:





1 El anhídrido p-toluico (compuesto III) puede obtenerse
fácilmente a partir del ácido p-toluico (VI) por reacción
de la sal sódica del mismo con cloruro de p-toluoilo VII
según el siguiente esquema:



25

30 En la ejecución práctica del objeto de la presente Pa-
tente de invención podrán variar cuantos detalles no
afecten a su propia especialidad.

1 La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.

5

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES


1
5
10
15
20
25
30

1.- Procedimiento de síntesis del 1-metil-5-p-toluoilpirrol-acetato sódico, caracterizado porque se toma como punto de partida el 1-metil-2-pirrolacetoneitrilo, que se trata con ácido sulfúrico diluido y pasa a 1-metil-2-pirrolacetamida, el cual por reacción con anhídrido p-toluenico realizada en medio totalmente anhidro cesando como disolvente éter de petróleo y empleando como catalizador tricloruro de hierro anhidro, da una mezcla de dos isómeros, el 1-metil-5-p-toluoilpirrol-2-acetamida, teniendo en cuenta que el recipiente de reacción debe enfriarse exteriormente para que la temperatura no sobrepase los 5-10°, procediéndose a la descomposición del exceso de reactivos al término de la reacción con la adición de ácido clorhídrico concentrado muy frío.

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque el compuesto se aísla por cromatografía en columna y por tratamiento con solución concentrada de hidróxido sódico, separándose la fase orgánica, que se pasa por una columna de alúmina, realizándose la elución con benceno y evaporándose el disolvente al vacío a temperatura ambiente, disolviéndose el residuo en sosa alcohólica 1 N calentando a reflujo durante aproximadamente diez horas y procediéndose a la evaporación del disolvente.

3.- Procedimiento de síntesis del 1-metil-5-p-toluoilpirrol-acetato sódico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria



1
5
10
15
20
25
30

descriptiva.

Y cuya memoria descriptiva consta de 7 hojas de texto,
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

14 JUL. 1977

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo.: Alfonsa Sánchez