

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



AH

ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

ES

11

NUMERO

469.631

21

22

FECHA DE PRESENTACION

9-5-78

AI

Δ1 469.631

C 07 D 20/732

50 PRIORIDADES:		53 PAIS
51 NUMERO	52 FECHA	
19465/77	10-5-77	Inglaterra
3529/78	28-1-78	Inglaterra
5751/78	14-2-78	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL.

71 SOLICITANTE (ES)  
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex - Gran Bre-  
taña.

72 INVENTOR (ES)  
Alexander Crossan Goudie y Paul Smith, ambos de nacionalidad bri-  
tánica.

73 TITULAR (ES)

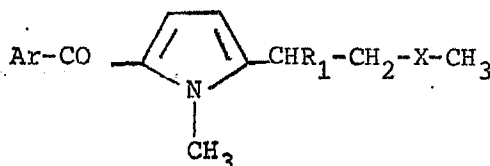
74 REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula:

5



10

y pro-drogas de los mismos, donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; Ar es un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 o 2 radicales seleccionados entre flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluormetilo o un grupo tienilo; y X es un grupo CO o CHOH, presentan actividad antiinflamatoria.

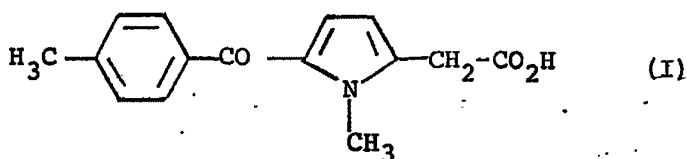
15

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de pirrol, a un procedimiento para su preparación y a composiciones que los contienen.

La tolmetina, un agente anti-inflamatorio y analgésico empleado clínicamente, de fórmula (I):

20



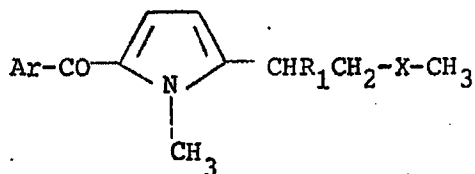
25

ha sido citada en J.Pharmacol.Exptl.Therap. 1973, 185, 127-138 como poseedora de actividad anti-inflamatoria. La tolmetina y los compuestos afines también han sido descritos en la memoria de la patente británica 1.195.628. Se ha encontrado que la tolmetina produce irritación gástrica en los animales experimentales a dosis no muy superiores a la dosis terapéutica. Ahora se ha encontrado un grupo de compuestos anti-inflamatorios y analgésicos con menor tendencia a pro-

30

1 ducir irritación gástrica. Estos compuestos, por lo tanto,  
pueden ser utilizados en composiciones farmacéuticas para el  
tratamiento de los estados inflamatorios o dolorosos como  
reumatismos, artritis o similares.

5 Esta invención proporciona los compuestos de fórmula  
(II):



10 donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; Ar es  
un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con uno o dos  
grupos seleccionados entre flúor, cloro, bromo, metilo, me-  
15 toxi o trifluometilo o un grupo tienilo; X es un grupo CO o  
CHOH; y pro-drogas de los mismos.

Adecuadamente, Ar es un grupo fenilo o fenilo susti-  
tuído.

Todavía mejor, Ar es un grupo fenilo o fenilo mono-  
sustituido.

20 Son grupos Ar especialmente adecuados los grupos fe-  
nilo, metilfenilo, trifluormetilfenilo, clorofenilo y metoxi-  
fenilo.

25 Un grupo Ar preferido es el grupo fenilo. Otro grupo  
Ar preferido es el grupo 4-metilfenilo. Otro grupo Ar pre-  
ferido es el grupo 4-clorofenilo. Todavía otro grupo Ar pre-  
ferido es el grupo 4-fluorfenilo. Otro grupo Ar preferido es  
el grupo 4-metoxifenilo.

Otros significados adecuados de Ar son fenilo dihalo-  
genado como diclorofenilo, por ejemplo 2,4-diclorofenilo.

30 Adecuadamente Ar es un grupo tienilo. Un grupo Ar pre-

1 ferido es el grupo 2-tienilo. Otro grupo Ar preferido es el grupo 3-tienilo.

Adecuadamente R<sub>1</sub> en los compuestos anteriores representa un átomo de hidrógeno.

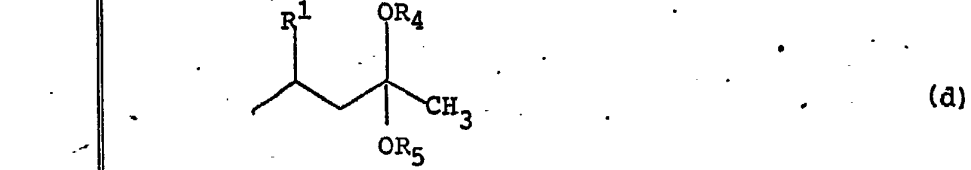
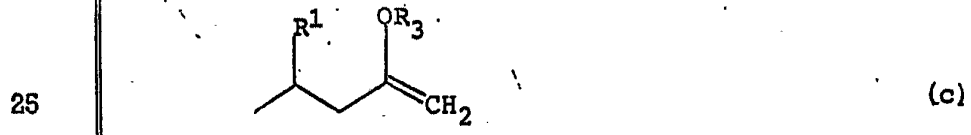
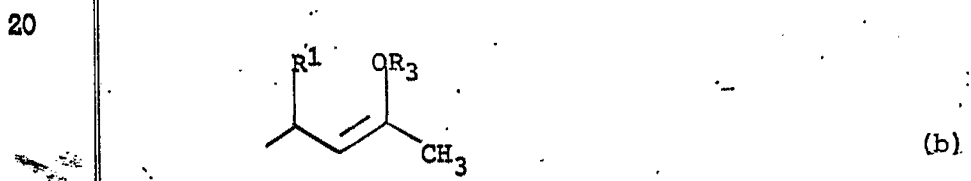
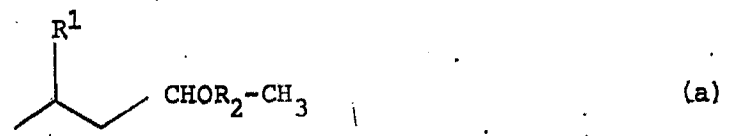
5 Adecuadamente R<sub>1</sub> en los compuestos anteriores representa un grupo metilo.

Adecuadamente X en los compuestos anteriores e un grupo CO.

10 Adecuadamente X en los compuestos anteriores es un grupo CHOH.

En el sentido utilizado aquí, el término "pro-droga" significa un compuesto que se metaboliza in vivo a un compuesto de fórmula (II) o a través de dicho compuesto.

15 Las pro-drogas son derivados del grupo X, por ejemplo aquéllas donde la cadena lateral de la posición 2 responde a las subfórmulas (a)-(d):



30 donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R<sub>2</sub> es un grupo COR<sub>6</sub>, donde R<sub>6</sub> es el resto de un ácido carboxílico

1 farmacéuticamente aceptable de hasta 9 átomos de carbono  
de fórmula  $R_6\text{COOH}$ ;  $R_3$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo  
5  $\text{COR}_6$ ;  $R_4$  es un grupo metilo, etilo o propilo y  $R_5$  es un gru  
po metilo, etilo o propilo o bien  $R_5$  está unido a  $R_4$  de ma  
nera que juntos representan un grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

Una cadena lateral en la posición 2 preferida en los  
compuestos anteriores es el grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ .

Otra cadena lateral de la posición 2 preferida en  
los compuestos anteriores es el grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ .

10 Otras cadenas laterales de la posición 2 preferidas  
son las de fórmulas  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOR}_6)\text{CH}_3$ , donde  $R_6$  es el defi  
nido en relación con la subfórmula (a).

15 Los significados adecuados de  $R_6$  son fenilo, alquilo  
de 1 a 4 átomos de carbono y alquilo de 1 a 4 átomos de car  
bono sustituido con fenilo o uno de los grupos antes mencio  
nados sustituidos con un grupo hidroxilo, acetoxi, metoxi,  
acetamido, amino o alquilamino opcionalmente salificados  
o carboxilo opcionalmente salificado.

20 Entre los valores preferidos de  $R_6$  se encuentran los  
grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, fe  
nilo, bencilo, feniletilo, acetoximetilo, metoximetilo, hi  
droximetilo, aminoetilo opcionalmente salificado,  $\alpha$ -acetoxi  
fenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo y 3,4,5-trimetoxi  
fenilo.

25 Son significados especialmente adecuados de  $R_6$  los  
grupos metilo, etilo, bencilo, 2-metoxifenilo, fenilo y 3,4,  
5-trimetoxifenilo.

Un grupo  $R_6$  preferido es el grupo metilo.

30 De lo que antecede se deduce que otra cadena lateral  
de la posición 2 preferida es el grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ .

1

Un grupo de cadenas laterales de la posición 2 preferido es el de fórmula  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^1\text{CH}_3$ , donde  $\text{X}^1$  es un grupo CO, CHO $\text{H}$  o  $\text{CHOCOR}_7$ , donde  $\text{R}_7$  es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En el caso más adecuado,  $\text{R}^7$  es un grupo metilo.

5

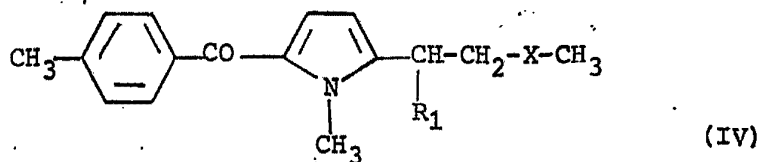
Estos compuestos de fórmula (II) donde  $\text{R}_1$  es un grupo metilo, pueden encontrarse en forma de un isómero óptico aislado o pueden presentarse como mezcla de isómeros, por ejemplo la forma R, S o RS.

10

Los compuestos de fórmula (II) donde X es un grupo CHO $\text{H}$  o  $\text{CHOR}_2$  pueden encontrarse en forma de un isómero óptico aislado o pueden presentarse como una mezcla de isómeros, por ejemplo la forma R, S o RS.

15

Ciertos compuestos especialmente eficaces de esta invención son los de fórmula (IV):



20

donde  $\text{R}_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X es un grupo CO, CHO $\text{H}$  o  $\text{CHOCOCH}_3$ .

25

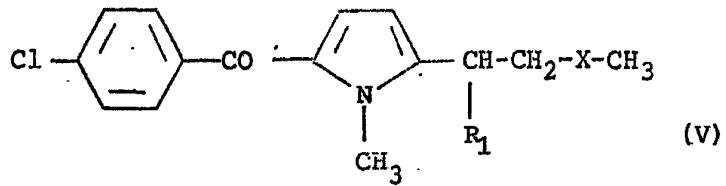
En los compuestos de fórmula (IV),  $\text{R}_1$  es adecuadamente un átomo de hidrógeno. En los compuestos de fórmula (IV),  $\text{R}_1$  es adecuadamente un grupo metilo.

En los compuestos de fórmula (IV), X es adecuadamente un grupo CO. En los compuestos de fórmula (IV), X es adecuadamente un grupo CHO $\text{H}$ . En los compuestos de fórmula (IV), X es adecuadamente un grupo  $\text{CHOCOCH}_3$ .

30

Algunos otros compuestos especialmente eficaces de esta invención son los de fórmula (V):

1



5

donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X es un grupo CO, CHOH o CHOCOCH<sub>3</sub>.

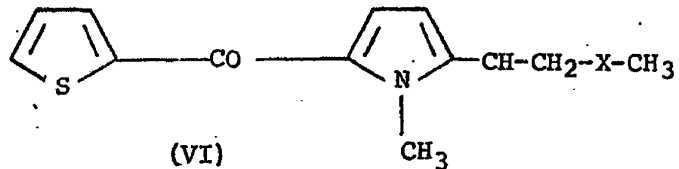
En los compuestos de fórmula (V), R<sub>1</sub> es adecuadamente un átomo de hidrógeno. En los compuestos de fórmula (V), R<sub>1</sub> es adecuadamente un grupo metilo.

10

Adecuadamente en los compuestos de fórmula (V), X es un grupo CO. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (V), X es un grupo CHOH. Adecuadamente en los compuestos de fórmula (V), X es un grupo CHOCOCH<sub>3</sub>.

15

Algunos otros compuestos especialmente eficaces de esta invención son los de fórmula (VI):



20

donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X es un grupo CO, CHOH o CHOCOCH<sub>3</sub>.

En los compuestos de fórmula (VI), R<sub>1</sub> es adecuadamente un átomo de hidrógeno. En los compuestos de fórmula (VI), R<sub>1</sub> es adecuadamente un grupo metilo.

25

En los compuestos de fórmula (VI), X es adecuadamente un grupo CO. En los compuestos de fórmula (VI), X es adecuadamente un grupo CHOH. En los compuestos de fórmula (VI), X es adecuadamente un grupo CHOCOCH<sub>3</sub>.

30

Son compuestos especialmente adecuados de esta invención los siguientes:

- 1 4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona  
2-Acetoxi-4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butano  
4-(1-Metil p-clorobenzoil-2-pirril)butan-2-ona  
4-(1-Metil-p-clorobenzoil-2-pirril)-butan-2-ol  
5 2-Acetoxi-4-(1-metil-5-p-clorobenzoil-2-pirril)butano  
4-(1-Metil-5-tien-2'-oil-2-pirril)-butan-2-ona  
4-(1-Metil-5-tien-2'-oil-2-pirril)butan-2-ol  
2-Acetoxi-4-(1-metil-5-tien-2'-oil-2-pirril)butano  
4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ol.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones de esta invención son útiles en el tratamiento de las condiciones reumáticas y artríticas debido a sus propiedades anti-inflamatorias y analgésicas. Las composiciones pueden adaptarse a la administración por vía oral, rectal o por inyección pero como las composiciones de esta invención no irritan excesivamente el tracto gastrointestinal, se prefiere administrarlas por vía oral.

20 Las composiciones de esta invención pueden contener diluyentes, ligantes, cargas, desintegrantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, lubricantes, preservativos o similares, de forma convencional. Estos excipientes convencionales pueden emplearse en la forma habitual, por ejemplo como en la preparación de composiciones de cetoprofen, indometacina, naproxen, ácido acetilsalicílico y otros agentes analgésicos anti-inflamatorios.

25 En el caso más adecuado, la composición de esta invención se encuentra en forma de dosis unitaria como tableta, 30 cápsula o polvo reconstituible en un papelillo. Estas dosis

1 unitarias generalmente contienen de 20 a 1000 mg y más ade-  
cuadamente contienen alrededor de 30 a 500 mg, por ejemplo  
5 50 a 250 mg, de agente activo, por ejemplo alrededor de 50,  
100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg. Estas com-  
posiciones pueden ser administradas una o más veces al día,  
por ejemplo 2, 3 o 4 veces diarias, de manera que la dosis  
diaria total para un adulto de 70 kg oscilará habitualmente  
entre 200 y 400 mg y más habitualmente entre 300 y 3000 mg,  
por ejemplo 500 a 2000 mg. Alternativamente, la dosis uni-  
10 taria puede contener de 2 a 20 mg de agente activo y puede  
ser administrada en múltiplos, si se desea, para obtener  
la dosis diaria citada.

15 Una forma preferida de la composición de esta inven-  
ción es una cápsula de gelatina dura que contiene el agente  
activo. El agente activo puede encontrarse en forma de polvo,  
granulado o similar y ventajosamente puede estar en mezcla  
íntima con un lubricante como estearato magnésico.

20 Otra forma preferida de la composición de esta in-  
vención es una tableta que contiene el agente activo. El  
agente activo puede encontrarse en forma de granulado recom-  
primido del ingrediente activo, en mezcla íntima con un  
lubricante como estearato magnésico, una carga como celulo-  
sa microcristalina y un desintegrante como glicolato de almi-  
dón sódico.

25 Esta invención también proporciona un método para el  
tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o dolorosas  
en los mamíferos, que consiste en administrar al día de  
200 a 4000 mg de un compuesto de esta invención y más habi-  
tualmente de 300 a 3000 mg, por ejemplo de 500 a 2000 mg del  
30 compuesto de esta invención.

1

Los mamíferos que pueden ser tratados de esta forma son los seres humanos y los animales domésticos como perros, gatos o caballos.

5

En el caso más adecuado, el medicamento se administra por vía oral en forma de 2, 3 o 4 dosis al día, al nivel de posología anteriormente indicado.

Frecuentemente la condición tratada es la artritis.

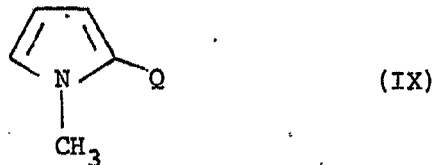
10

Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) o de una prodroga del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



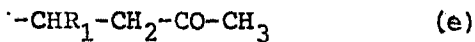
o su equivalente químico, donde Ar es el definido en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (IX):

15



20

donde Q es un grupo de subfórmulas (a)-(d) definidas anteriormente o un grupo de subfórmula (e):



donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y después, si se desea, reducir el carbonilo presente en un grupo de subfórmula (e) a un grupo CHOH.

25

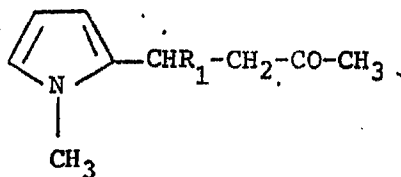
Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (II), que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



30

o su equivalente químico, donde Ar es el definido en relación con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (X):

1



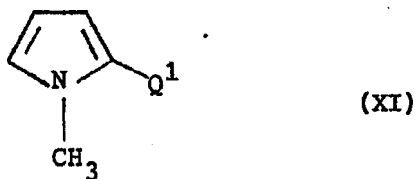
5

donde  $R_1$  es el definido en relación con la fórmula (II) y después, si se desea, reducir el grupo carbonilo X a un grupo X CHOH y/o después convertir el grupo X CO o CHOH a una pro-droga del mismo.

10

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de las pro-drogas de los compuestos de fórmula (II), que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) definido anteriormente o su equivalente químico, con un compuesto de fórmula (XI):

15



donde  $Q^1$  es un grupo de subfórmulas (a)-(d) definidas anteriormente.

20

Los equivalentes químicos adecuados de los compuestos de fórmula (VII) son los correspondientes bromuros, anhídridos y similares, por ejemplo la correspondiente azida o un anhídrido mixto.

25

La reacción de los compuestos de fórmulas (VII) y (IX), (X) y (XI) tiene lugar en un disolvente inerte o en las condiciones convencionales de acilación de Friedel-Crafts, por ejemplo en un disolvente inerte y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis como cloruro de aluminio.

30

La reacción de acilación se lleva a cabo normalmente a una temperatura no extrema, por ejemplo alrededor de 5 a

1 50°C y más habitualmente alrededor de 10 a 30°C si se emplea un ácido de Lewis. Si no se utiliza catalizador, la reacción de acilación se lleva a cabo normalmente a una temperatura más alta, por ejemplo a 100°C.

5 Los disolventes adecuados para efectuar la acilación son el tetracloroetileno, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno o similares o benceno, tolueno, nitrobenzeno o similares.

10 El sistema disolvente utilizado para el procedimiento de esta invención debe ser homogéneo y ventajosamente estará constituido por un componente inerte y una amina terciaria. En general predominará el componente inerte, por ejemplo constituirá del 60 al 90 % del volumen total del sistema y más habitualmente del 80 al 92 % en volumen. Los disolventes inertes preferidos son el tolueno y el tetracloroetileno. Entre las aminas terciarias adecuadas se encuentran las aminas terciarias débiles convencionales como piridina y similares.

15 20 Cuando el sistema disolvente empleado contiene una amina terciaria, frecuentemente es ventajoso no emplear un catalizador ácido de Lewis ya que se obtienen rendimientos aceptables en ausencia de dicho catalizador. Esta forma de la reacción puede llevarse a cabo a temperatura baja, ambiente o elevada pero en general se prefiere utilizar una temperatura algo elevada para garantizar que la reacción se termina en un periodo de tiempo razonablemente corto. Así, por ejemplo, habitualmente es adecuada una temperatura de 40 a 140°C, por ejemplo de 80 a 120°C.

25 30 El producto obtenido por acilación en presencia de un ácido de Lewis puede ser aislado por métodos convenciona-

1 les, por ejemplo diluyendo con un ácido acuoso, extrayendo  
en un disolvente orgánico, lavando y secando la fase orgáni-  
ca y después evaporando el disolvente. La dicetona resultan-  
te puede ser purificada después por cromatografía y/o recris-  
5 talización.

El producto obtenido por acilación en ausencia de un  
ácido de Lewis frecuentemente puede obtenerse simplemente  
por evaporación de los disolventes. Si se requiere el produc-  
to resultante en una forma más pura, normalmente puede ser  
10 purificado por cromatografía convencional.

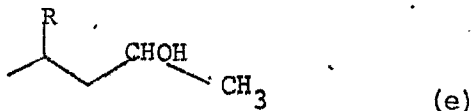
Las dicetonas de fórmula (II) pueden convertirse en  
los correspondientes compuestos donde X es un grupo CHOH  
mediante reducción cuidadosa con un hidruro complejo como  
borohidruro sódico. El compuesto resultante puede separar-  
15 se por métodos convencionales de cromatografía en columna  
de cualquier contaminante resultante de la reducción de la  
cetona aromática.

Los compuestos donde X es un grupo CHOH pueden ser  
acilados de forma convencional, por ejemplo por reacción  
20 con el ácido  $R_2CO_2H$  en presencia de un agente promotor de la  
condensación, como dicitclohexilcarbodiimida, en un disol-  
vente aprótico como diclorometano o tetrahidrofurano o por  
reacción con un haluro de acilo en presencia de un aceptor  
de ácido como piridina.

25 Las pro-drogas convencionales de los compuestos de  
fórmula (II) pueden prepararse a partir de los compuestos  
de fórmula (II) de forma convencional.

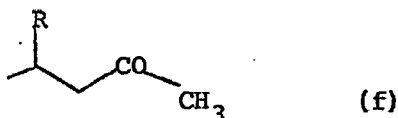
30 Así, por ejemplo, los compuestos que contienen una ca-  
dena lateral de subfórmula (a) pueden prepararse por acila-  
ción del correspondiente compuesto que contiene una cadena

1 lateral de subfórmula (e):



5 Los métodos adecuados de acilación incluyen los descritos en la patente belga 854.429.

También por ejemplo, los compuestos que contienen una cadena lateral de subfórmulas (b), (c) o (d) pueden ser preparados por acilación enólica o eterificación enólica del correspondiente compuesto que contiene una cadena lateral de subfórmula (f):



15 Los métodos adecuados de acilación enólica o eterificación enólica incluyen los descritos en la solicitud de patente alemana P2.647.966.3.

DESCRIPCION 1

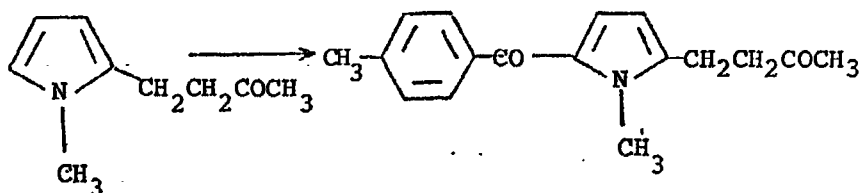
4-(1-Metil-2-pirril)butan-2-ona

20 Una mezcla de 2,98 g de 4-(1-metil-2-pirril)but-3-en-2-ona y 0,2 g de paladio al 10 % en carbón se hidrogena en 50 ml de acetato de etilo a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. El catalizador se separa por filtración, el disolvente se evapora y el aceite resultante se deja en reposo durante la noche para que solidifique en un refrigerador. Las largas agujas incoloras que se forman se lavan  
25 con éter de petróleo frío (p.e. 60-80°) para dar 2,46 g de 4-(1-metil-2-pirril)butan-2-ona.

30

EJEMPLO 1

4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona

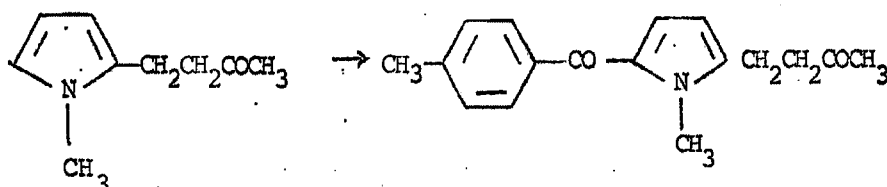


A una solución de 2,46 g de 4-(1-metil-2-pirril)butan-2-ona en 10 ml de dicloroetano a la temperatura ambiente se añade, a lo largo de 40 minutos, una solución de 10 ml de dicloroetano que contiene 2,17 g (0,016 moles) de cloruro de aluminio y 2,52 g (0,016 moles) de cloruro de p-toluoilo. Al cabo de 20 minutos más, la mezcla se trata con 10 ml de ácido clorhídrico diluído (5N), y se extrae con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se lava con 20 ml de agua, 20 ml de solución acuosa al 20 % de dimetiletildiamina asimétrica y 10 ml de ácido clorhídrico diluído (5N) y se extrae con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se lava con 20 ml de agua, 20 ml de solución acuosa al 20 % de dimetiletildiamina asimétrica y 20 ml de ácido clorhídrico diluído (1N) y finalmente con 20 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico, la mezcla se concentra para dar un aceite oscuro y a continuación se cromatografía sobre 150 g de alúmina empleando benceno como eluyente. Por recristalización de la fracción sólida de éter de petróleo (60-80°) se obtiene 4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona pura p.f. 103-104°.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz), 6,6 (1H, d, J = 4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,0-2,7 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,17 (3H, s).

EJEMPLO 2

4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona



Se disuelven 15 g de 4-(1-metil-2-pirril)butan-2-ona y 37,5 ml de cloruro de p-toluoilo en 200 ml de tolueno y 30 ml de piridina. La mezcla se calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se evapora (p.e. 50°C, 15 mm/Hg) para dar un aceite. El aceite se extrae cuatro veces en 250 ml cada vez de éter de petróleo caliente (p.e. 60-80°C) y la solución se enfría a -30°C con lo que precipita un sólido. El sólido se purifica por cromatografía en columna (detección por cromatografía en capa fina con UV) para dar, después de evaporar el disolvente, la 4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona deseada (rendimiento: 40 %) en forma de sólido blanco, p.f. 103-104°C.

RMN: como el descrito en el Ejemplo 1.

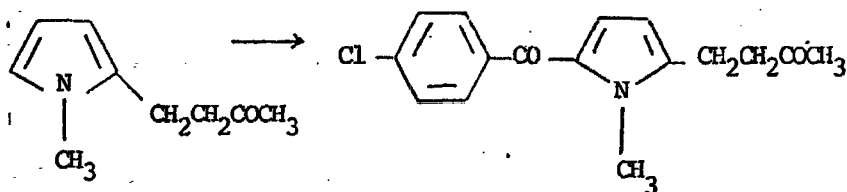
(El sistema cromatográfico emplea 300 g de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°. El disolvente eluyente inicial contiene 10 % de acetato de etilo y arrastra la impureza de benzofenona. Aumentando la concentración del acetato de etilo hasta 20 %, se eluye el producto deseado).

1

EJEMPLO 3

4-(1-Metil-5-p-clorobenzoil-2-pirril)butan-2-ona

5



10

El compuesto del título se prepara por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, a excepción de que se emplea cloruro de p-clorobenzóilo como agente acilante y tetraclo-roetileno como disolvente. El producto crudo se purifica pasándolo a través de alúmina, empleando cloruro de metileno como disolvente, seguido de recristalización de tetraclo-ruro de carbono para dar 4-(1-metil-5-p-clorobenzoil-2-pi-rril)butan-2-ona pura como agujas incoloras, p.f. 108-109°C.

15

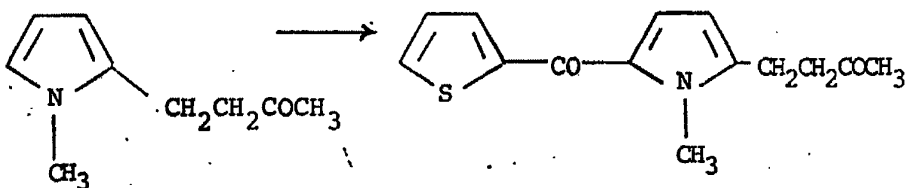
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,7 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 4 Hz), 5,85 (1H, d, J = 4 Hz), 3,93 (3H, s), 3,0-2,7 (4H, m), 2,15 (3H, s).

20

EJEMPLO 4

4-(1-Metil-5-tien-2'-oil-2-pirril)butan-2-ona

25



30

El compuesto del título se prepara por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que se emplea cloruro de tien-2-oilo como agente acilante. Por recristalización de éter dietílico se obtiene la 4-(1-metil-5-tien-2'-oil-2-pirril)butan-2-ona pura como cristales rómbicos, p.f.

1

78-79°C.

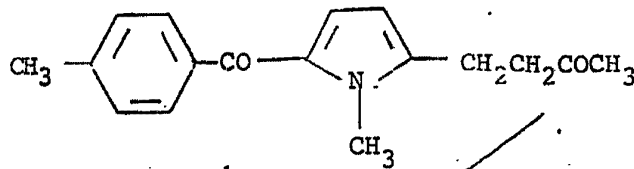
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8,1-6,9 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,87 (3H, s), 3,0-2,7 (4H, m), 2,19 (3H, s).

EJEMPLO 5

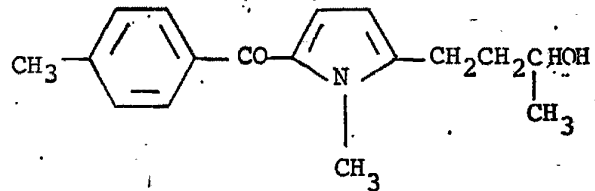
5

4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ol

10



15



20

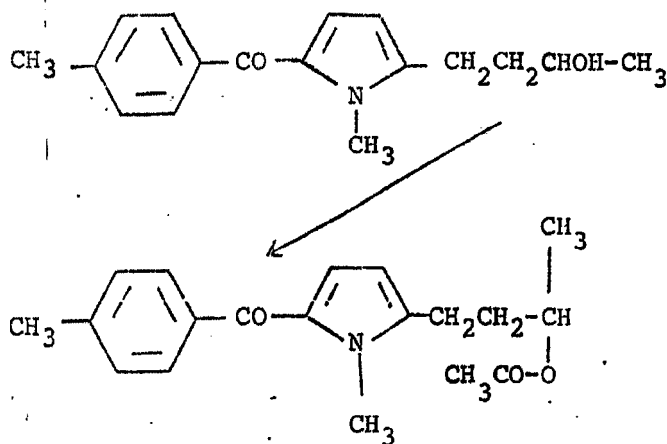
Una mezcla de 2,35 g de 4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona, 0,4 g de borohidruro sódico y 150 ml de etanol se agita durante una hora a la temperatura ambiente antes de tratarla con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Esta mezcla se concentra y después se reparte entre 50 ml de agua y 100 ml de cloruro de metileno. La capa acuosa se extrae tres veces con 50 ml cada vez de cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavan después con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar 2,06 g de 4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ol algo crudo en forma de aceite púrpura pálido.

25

30

EJEMPLO 6

2-Acetoxi-4-(1-metil-5-t-toluoil-2-pirril)butano



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

El producto del Ejemplo 5 se recoge en 100 ml de tolueno conteniendo 4 ml de piridina, se trata gota a gota a 5°C con 2 ml de cloruro de acetilo y después se agita a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla resultante se agrega sobre 100 ml de agua fría y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con 50 ml de HCl 1N y dos veces con 50 ml de agua y se secan sobre sulfato sódico y concentran para dar un aceite púrpura pálido que solidifica lentamente al permanecer en reposo. Por recristalización de este sólido en éter dietílico se obtiene 2-acetoxi-4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butano puro en forma de agujas incoloras, p.f. 88-89°.

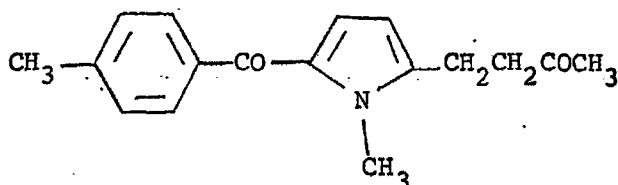
RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,2 (2H, d, J = 8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 4,97 (1H, q, J = 6 Hz), 3,91 (3H, s), 2,9-1,7 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,27 (3H, d, J = 6 Hz).

1

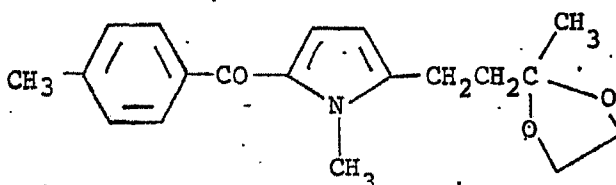
EJEMPLO 7

2-Metil-2-{2-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)etil}-1,3-dioxolano

5



10



15

Se calienta a reflujo durante 5 horas, con separación constante de agua mediante separador Dean-Stark, una mezcla de 1,0 g de 4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)butan-2-ona, 6 ml de etilenglicol, 40 mg de ácido p-toluenosulfónico y 100 ml de benceno. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se basifica con 20 ml de una solución 1N de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con 50 ml cada vez de cloroformo. La capa orgánica se lava dos veces con 50 ml cada vez de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar un aceite púrpura. Este se cromatografía sobre alúmina empleando éter como eluyente para dar 2-metil-2-{2-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril)etil}-1,3-dioxolano puro como aceite incoloro.

20

25

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7,69 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4 Hz), 5,95 (1H, d, J = 4 Hz), 3,99 (4H, s), 3,95 (3H, s), 3,0-1,8 (4H, m), 2,40 (3H, s), 1,39 (3H, s).

30

EJEMPLO 8

Composiciones

(a) Pueden prepararse tabletas de la siguiente composición:

4-(1-metil-5-p-toluoil-2-pirril) butan-2-ona	25 mg
celulosa microcristalina	123 mg
estearato magnésico	2 mg

(b) Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

4-(1-Metil-5-p-toluoil-2-pirril) butan-2-ona	50 mg
lactosa	75 mg
laurilsulfato sódico	5 mg

EJEMPLO 9

Composiciones

(a) Pueden prepararse tabletas de la siguiente composición:

4-(1-metil-5-p-clorobenzoil-2-pirril) butan-2-ona	25 mg
celulosa microcristalina	123 mg
estearato magnésico	2 mg

(b) Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

4-(1-metil-5-tien-2'-oil-2-pirril) butan-2-ona	50 mg
lactosa	75 mg
laurilsulfato sódico	5 mg

(c) Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

4-(1-metil-5-p-clorobenzoil-2-pirril)butan- 2-ona	100 mg
lactosa	25 mg
laurilsulfato sódico	5 mg

1

Demostración 1

5

a. Cuando se analizan en un ensayo convencional de convulsiones inducidas por fenilquinona para determinar su actividad analgésica, el compuesto del Ejemplo 1 y la tolmetina producen los siguientes valores de la DE<sub>50</sub> cuando se administran por vía oral a ratones:

10

<u>Compuesto</u>	DE <sub>50</sub> (mg/kg)	
	<u>Ensayo A</u>	<u>Ensayo B</u>
Compuesto del Ejemplo 1	6,7	5,3
Tolmetina	4,3	2,3

15

Estos resultados indican que el compuesto del Ejemplo 1 es aproximadamente la mitad de potente que la tolmetina como agente analgésico.

20

b. Unos grupos de 10 ratas se mantienen en ayunas durante la noche y después se les administra gradualmente el compuesto de ensayo suspendido en metilcelulosa al 0,7 %. Al cabo de un tiempo de contacto de 4 horas, los animales se sacrifican y se extirpan sus estómagos: que se hinchan con solución salina al 0,9 % y al cabo de 30 minutos se abren y se examinan para observar las erosiones producidas. Se obtienen los siguientes resultados, expresados como número de animales en cada grupo que presentan daños:

25

	Dosis (mg/kg)	Número de animales que presentan erosiones
Tolmetina	90	10
	30	6
	10	2
Compuesto del Ejemplo 1	270	1
	90	1
	30	0

30

1

Este ensayo indica que la tolmetina es probablemente por lo menos 10 veces más irritante gástrico que el compuesto del Ejemplo 1.

5

c. Cuando se determina la actividad anti-inflamatoria en el ensayo convencional del edema inducido por carragenina, el compuesto del Ejemplo 1 se clasifica como activo a 10 mg/kg por vía oral en ratas (en comparación con unos 5 mg/kg para la tolmetina).

10

d. No se ha observado ninguna letalidad inducida por la droga con el compuesto del Ejemplo 1 durante los ensayos en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg al día durante 6 días. El compuesto no reduce el aumento de peso corporal a esta dosis ni aumenta el peso del timo.

15

Demostración 2

Quando se analiza en un ensayo convencional del granuloma inducido por una bolita de algodón, se obtienen los resultados indicados a continuación. En estos ensayos, se utilizó como control positivo la hidrocortisona (HC).

20

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u>	<u>Inhibición</u>
a. Compuesto del Ej.3	10 mg/kg	42 %
HC	10 mg/kg	43 %
b. Compuesto del Ej.4	10 mg/kg	24 %
HC	10 mg/kg	43 %
c. Compuesto del Ej.6	50 mg/kg	34 %
HC	10 mg/kg	43 %
d. Compuesto del Ej.7	50 mg/kg	43 %
HC	10 mg/kg	43 %

25

30

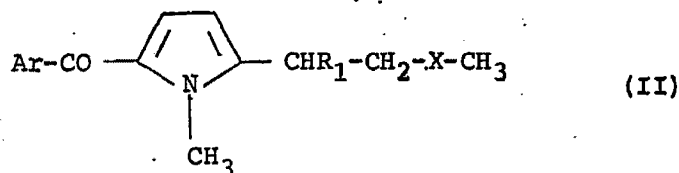
Se halló que los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 6 y 7 no presentaban ningún efecto tóxico evidente durante los ensayos realizados, por ejemplo no se observó ninguna

1 letalidad inducida por la droga ni reducción del aumento  
de peso corporal ni ninguna variación del peso del timo.

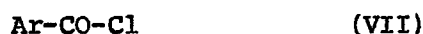
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

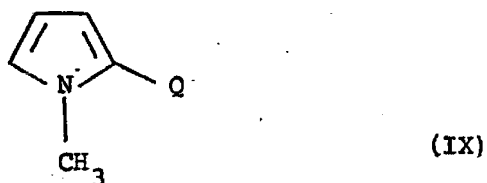
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados del pirrol de fórmula (II) :



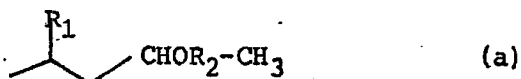
15 donde R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; Ar es  
un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con uno o dos  
grupos seleccionados entre flúor, cloro, bromo, metilo,  
20 metoxi, o trifluorometilo o un grupo tienilo y X es un grupo  
CO o CHOH; o una pro-droga del mismo; cuyo procedimiento  
consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



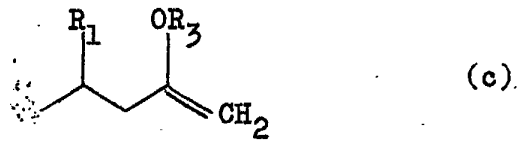
o su equivalente químico, donde Ar es el definido en rela-  
ción con la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (IX):



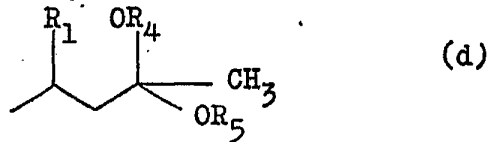
donde Q es un grupo de subfórmulas (a)-(e):



1



5



10

donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;  $R_2$  es un grupo  $\text{COR}_6$ , donde  $R_6$  es el resto de un ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable de hasta 9 átomos de carbono de fórmula  $R_6\text{COOH}$ ;  $R_3$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o un grupo  $\text{COR}_6$ ;  $R_4$  es un grupo metilo, estilo o propilo y  $R_5$  es un grupo metilo, etilo o propilo o bien  $R_5$  está unido a  $R_4$  de manera que juntos representan un grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , y después, si se desea, reducir el carbonilo presente en un grupo de subfórmula (e) a un grupo  $\text{CHOH}$ .

15

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Q es un grupo de subfórmula (e) y donde, si se desea, después de la reducción opcional se convierte el grupo  $-\text{XCO}$  o  $\text{CHOH}$  en una prodroga del mismo.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde Q es un grupo de subfórmula (a) - (d).

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R_1$  y X son los definidos en la reivindicación 1 y Ar es un grupo fenilo o fenilo sustituido.

30

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde Ar es un grupo fenilo o fenilo monosustituido.

1

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 4 o 5, donde Ar es un grupo fenilo, metilfenilo, fluorfenilo, clorofenilo o metoxifenilo.

5

7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde Ar es un grupo diclorofenilo.

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde Ar es un grupo tienilo.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Ar es un grupo fenilo.

10

10. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Ar es un grupo metilfenilo.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Ar es un grupo metoxifenilo.

15

12. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Ar es un grupo clorofenilo.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Ar es fluorfenilo.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde Ar es un grupo 2-tienilo.

20

15. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde Ar es un grupo 3-tienilo.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 10, donde Ar es un grupo 4-metilfenilo.

25

17. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde Ar es un grupo 4-metoxifenilo.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde Ar es un grupo 4-clorofenilo.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 13, donde Ar es un grupo 4-fluorfenilo.

30

20. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde Ar es un grupo fenilo, metilfenilo, fluorfenilo, clorofenilo o metoxifenilo.

vindicaciones 1 a 19, donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno.

1

21. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, donde  $R_1$  es un grupo metilo.

22. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, donde X es un grupo CO.

5

23. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, donde X es un grupo CHOH.

24. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, donde la cadena lateral de la posición 2 es un grupo de subfórmulas (a)-(d) definidas en la Reivindicación 1.

10

25. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, donde la cadena lateral de la posición 2 es un grupo  $CH_2CH_2COCH_3$ .

15

26. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, donde la cadena lateral de la posición 2 es un grupo  $CH_2CH_2CHOHCH_3$ .

20

27. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, donde la cadena lateral de la posición 2 es un grupo  $CH_2CH_2CH(OCOR_6)CH_3$ , donde  $R_6$  es el definido en la Reivindicación 1.

25

28. Un procedimiento según las Reivindicaciones 24 o 27, donde  $R_6$  es un grupo fenilo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo o uno de los grupos mencionados sustituidos con un grupo hidroxilo, acetoxilo, metoxi, acetamido, amino o alquilamino opcionalmente salificados o carboxilo opcionalmente salificado.

30

29. Un procedimiento según las Reivindicaciones 24 y 27, donde  $R_6$  es un grupo metilo.

30. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones

1 dicaciones 1 a 21, donde la cadena lateral de la posición  
2 es un grupo  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOCH}_3)\text{CH}_3$ .

5 31. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 20 a 30, donde Ar es un grupo dihalogenado.

32. Un procedimiento según la reivindicación 31, donde Ar es un grupo diclorofenilo.

33. Un procedimiento según la reivindicación 32, donde Ar es un grupo 2,4-diclorofenilo.

10 34. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, donde la condensación se lleva a cabo a una temperatura de 5 a  $50^\circ\text{C}$ , en presencia de un ácido de Lewis.

15 35. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en ausencia de un ácido de Lewis y a una temperatura superior a  $50^\circ\text{C}$ .

20 36. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 o 35, realizado en un disolvente formado por un disolvente orgánico inerte y una amina terciaria.

37. Un procedimiento según la reivindicación 36, donde la amina es piridina.

38. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

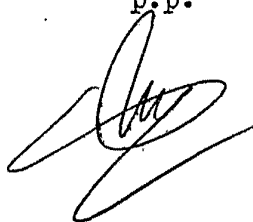
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL.

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veintinueve pá-  
ginas mecanografiadas.

5            Madrid, 9 mayo 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30

