

P.- 42.084

AHR Case 159

368607

| |
|----------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. C. |
| CLASE <u>C07 A01</u> |
| SUBCLASE <u>7 B</u> |

Memoria descriptiva

30 JUN 1969

30



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY INCORPORATED

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,
Estados Unidos de América

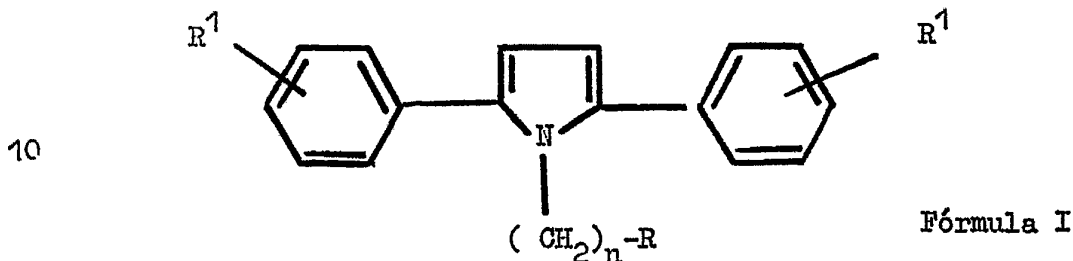
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS
SELECCIONADOS DEL GRUPO DE LOS 1-SUSTITUIDO-2,5-DIPENIL-
PIRROLES"

(Clase internacional C07d)

18.6.69.

La presente invención se refiere a un método para fabricar ciertos 1-sustituído-2,5-difenilpirroles novedosos.

5 Los 1-sustituídos-2,5-difenilpirroles están representados por la fórmula:



15 en donde R se selecciona del grupo que consiste de amino, y alquilo inferior-amino, hidroxilo, 1,2-glicol, 2-dioxolona, ariloxi, carbamilo, morfolinilo, N-acilpiperidinil-4-carbaniloxi, N-acilpiperazinil-4-carboniloxi, pirrolidinilo y piperidinilo; R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, 20 trifluorometilo y halógeno de peso atómico menor de 80; n es un entero de 1 a 5 inclusive, y sus sales ácidas de adición.

25 Los compuestos que corresponden a la fórmula I son útiles como analgésicos, como se demuestra en las pruebas conducidas de acuerdo con el método experimental de Nilsen [F. Nilsen, Acta, Phar. et Toxicol., 18, 10 (1961)] en animales de prueba normales.

30 En la definición de símbolos en la fórmula anterior I, y en dondequiera que aparezcan en toda esta descripción, los términos tienen el siguiente significado:

15.2.71.



El término "alquilo inferior" como se usa
aquí incluye radicales de cadena recta y ramificada de
hasta ocho átomos de carbono inclusive y está ejemplifica
do por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopro-
pilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, octilo y
similares. "Alcoxi inferior" tiene la fórmula O-alquilo
inferior.

Entre los radicales amino adecuados incluidos
aquí están los radicales amino primario, secundario y
terciario, tales como los radicales amino insustituído
(-NH₂), (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-
amino, fenilamino, y los radicales heterocíclicos monocí-
clicos básicos saturados, como se ejemplifican por piper-
idinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y piperazinil.

Quando se hace referencia aquí a halógeno, de
preferencia pero no necesariamente se emplea un halógeno
de peso atómico superior a 18, pero no mayor de 80.

Mediante "arilo" se pretende significar un radi-
cal arilo que tiene seis átomos de carbono anulares, este
término incluyendo el radical fenilo no sustituido y los
radicales fenilo sustituidos por cualquier radical o radi-
cales que no sean reactivos ni interfieran de otra manera
bajo las condiciones de la reacción, tales como alcoxi in-
ferior, trifluorometilo, alquilo inferior, halógeno y si-
milares. Los radicales fenilo sustituido de preferencia
tienen no más de tres sustituyentes tales como los datos
antes, y adicionalmente estos sustituyentes pueden estar
en diversas posiciones disponibles del núcleo fenílico,
y cuando está presente más de un sustituyente, pueden ser
iguales o diferentes, y pueden estar en diversas combina-

30 JU 

5 ciones de posición uno con respecto a los demás. Los sustituyentes alquilo inferior y alcoxi inferior tienen cada uno de preferencia de uno a tres átomos de carbono, que están dispuestos como cadenas rectas o ramificadas. "Ari-loxi" tiene la fórmula -O-arilo.

10 Esta invención también incluye sales ácidas de adición de las bases definidas antes, formados con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Dichas sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en el arte.

15 Cuando se van a usar los compuestos como intermediarios para preparar otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, la toxicidad o no toxicidad de la sal es cuestión sin importancia; cuando se van a usar los compuestos como productos farmacéuticos, se usan más convenientemente en la forma de sus sales ácidas de adición no tóxicas. Tanto las sales tóxicas como las no tóxicas, por lo tanto, están dentro de los alcances de la invención.

20 Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales ácidas de adición no tóxicas preferidas son aquellos que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales cuyos aniones son relativamente inócuos para el organismo animal a las dosis terapéuticas de las sales, de manera que las propiedades fisiológicas benéficas inherentes a las bases libres no se vicien por efectos laterales atribuibles a los aniones.

25

30 La base se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un solvente miscible acuoso, tal como etanol o isopropanol, con aislamiento de la sal mediante concentración y enfriamiento, o se hace reaccionar la base con un exceso del ácido en un

18.6.69.



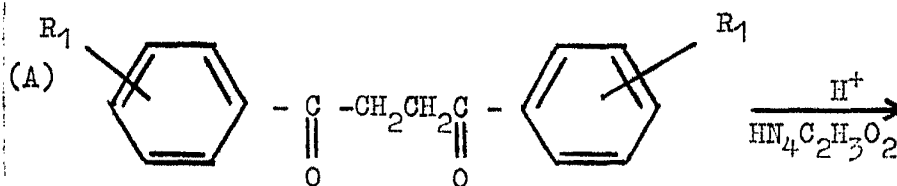
solvente inmiscible acuoso, tal como éter etílico o éter isopropílico, separándose directamente la sal deseada.

5 Ejemplos de dichas sales orgánicas son las formadas con ácidos maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, metasulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, málico, citracónico, itacónico, hexámi-

10 co, p-aminobenzóico, glutánico, esteárico y similares. Ejemplares de dichas sales inorgánicas son las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico.

En términos generales, los compuestos novedosos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles, o a partir de compuestos que puedan prepararse mediante procedimientos conocidos de laboratorio. Así, los compuestos novedosos de la invención comprendidos por la fórmula I dada anteriormente, se preparan mediante diversos procedimientos ilustrados mediante las secuencias de reacción A-D dadas a continuación.

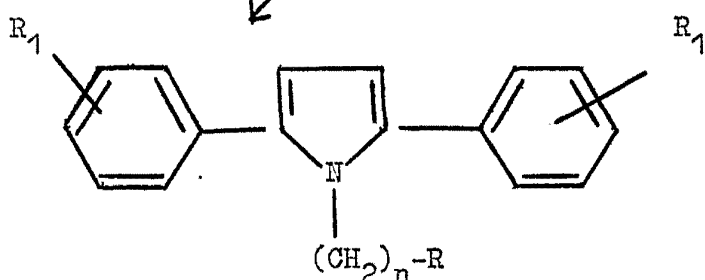
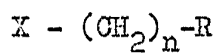
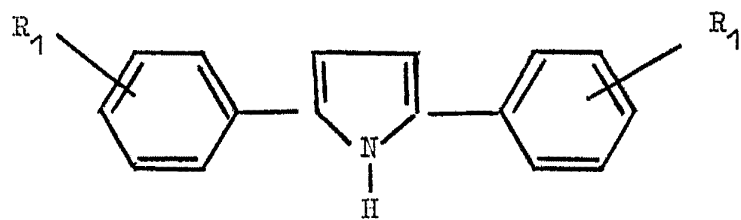
20



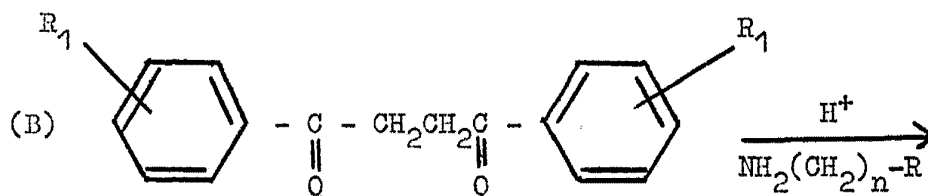
25

18.6.69.

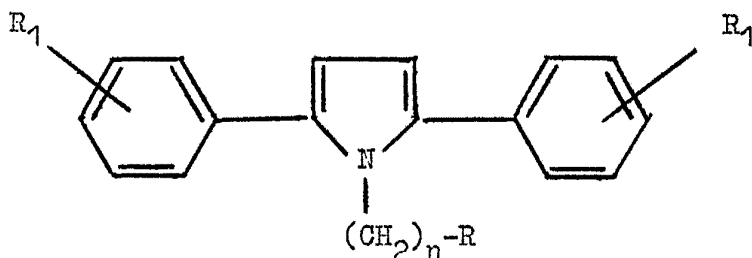
30 12/10/68



I

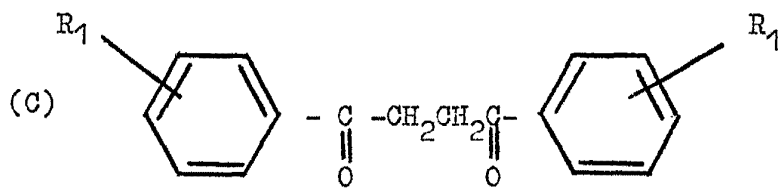


(II)

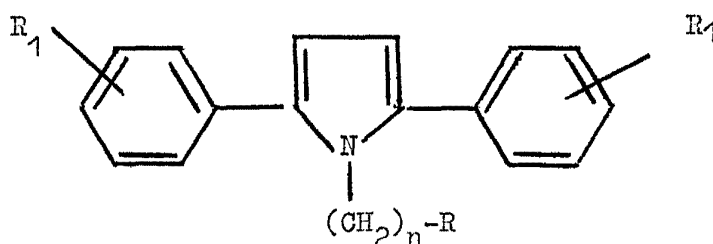
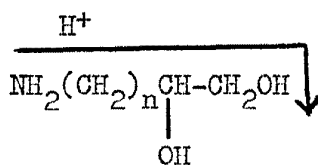


I

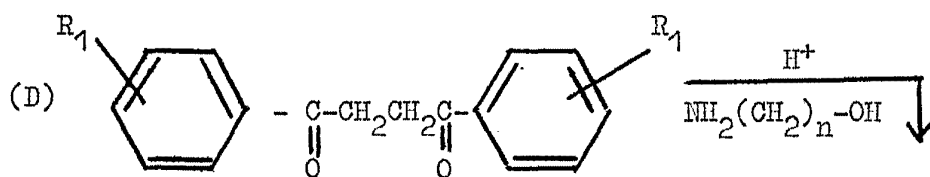
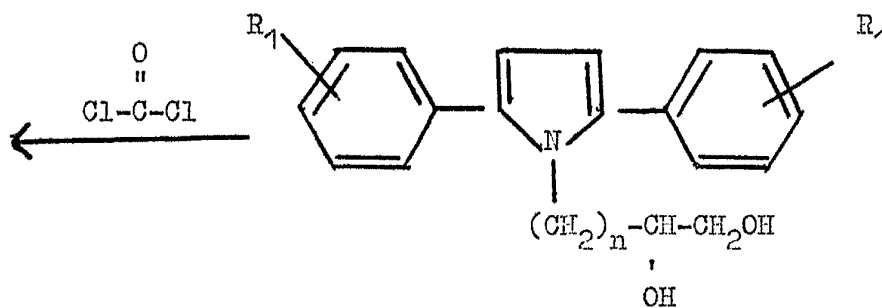
18.6.69.



(II)

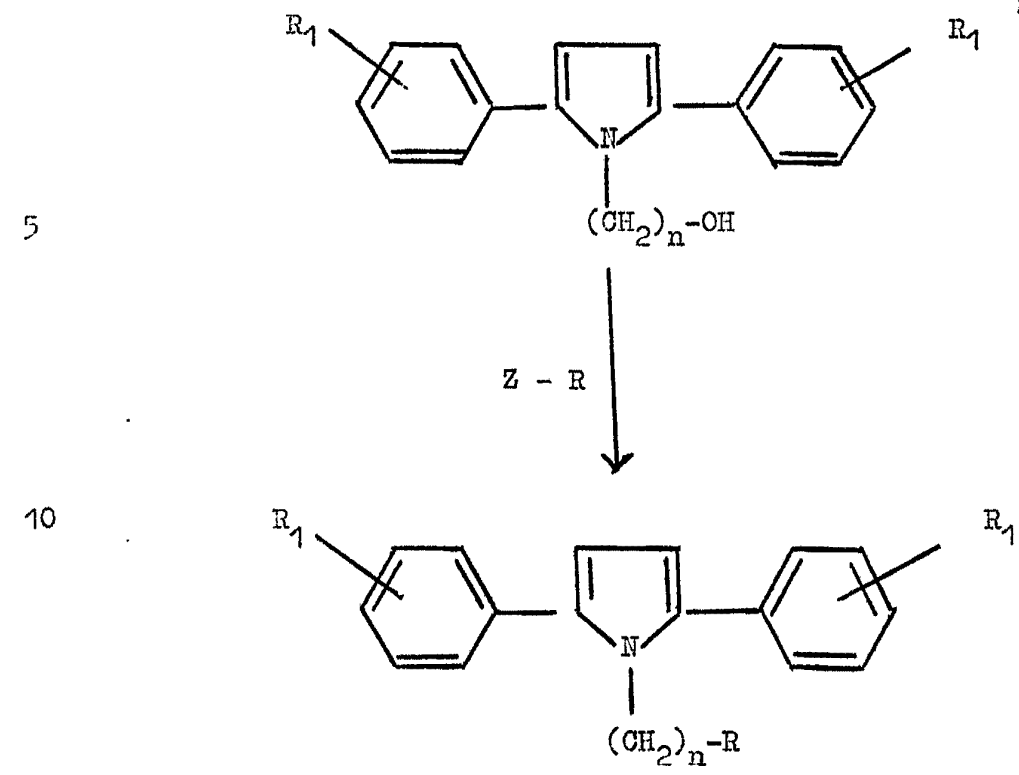


I



18.6.69.

30 JUN 1969



20

25

30

12.6.69.

(A) En el procedimiento A, se cicliza uno 1,2-^Idibenzoiletano (II), poniendo al reflujo en un medio ácido provisto por la adición de ácidos tales como, por ejemplo, ácido polifosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido acético, prefiriéndose el ácido acético glacial, con un exceso de acetato de amonio para dar 2,5- difenilpirrol. El 2,5-difenilpirrol se hace reaccionar a continuación con un compuesto de la fórmula X-(CH₂)_n-R, en don de X es halógeno, preferentemente bromo o cloro, y R y n tienen los valores asignados previamente. El 2,5-difenilpirrol se añade a gotas a una mezcla de solvente inerte que contiene un hidruro metálico, de preferencia hidruro de sodio. Ejemplos de solventes inertes que pueden usarse incluyen dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, benceno, tolueno, kileno y similares. La dimetilformamida se pre-



fiere especialmente como solvente. La mezcla solvente se calienta a una temperatura de alrededor de 50°C. a alrededor de 160°C. durante un período de una a dos horas, para permitir la formación de la sal metálica del 2,5-difenilpirrol, añadiéndose a continuación la amina-halogenuro de alquilo, o el halogenuro de ariloxi-alquilo. La mezcla de reacción se calienta durante un período de alrededor de dos horas a alrededor de 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. Después de que se completa la reacción, se añade agua y se extrae la mezcla con un solvente orgánico tal como, por ejemplo, éter o benceno. Los extractos combinados se secan y se concentran. Los productos crudos obtenidos de la mezcla de reacción se purifican mediante cristalización en un solvente adecuado, cromatografía o formación de una sal orgánica o inorgánica fácilmente cristalizable.

(B) Los compuestos dentro del alcance de la fórmula I se preparan de acuerdo con el procedimiento (B) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II dada anteriormente, con un compuesto que tiene la fórmula general $NH_2(CH_2)_n-R$, en donde R es como se definió previamente. La reacción se lleva a cabo mejor en un medio de reacción ácido que también puede contener un alcohol inferior bajo condiciones de reflujo, durante un período de alrededor de 2 a 20 horas. El aislamiento del producto se obtiene mediante dilución de la mezcla de reacción con agua, basificación utilizando álcali y extracción del material insoluble de base con un solvente adecuado tal como, por ejemplo, éter. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran, y el producto crudo residual se purifica

30
18.6.69.

mediante los métodos descritos (A) anterior.



(C) La preparación de ciertos compuestos nove-
dosos dentro del alcance de la fórmula I se lleva a cabo
de acuerdo con la secuencia de reacción (C). Un compuesto
de la fórmula II en un medio ácido que contiene un solven-
te alcohólico inferior, se hace reaccionar con omega-aminoal-
quil-1,2-diol. Después de poner al reflujo la mezcla de
reacción agitada durante un período de alrededor de diez
a alrededor de veinte horas, se enfría la mezcla de reac-
ción, se diluye con agua, el producto se extrae de la mez-
cla ácida con un solvente insoluble en agua tal como clo-
roformo, y el producto crudo restante después de la evapo-
ración de solvente se cristaliza en un solvente apropia-
do.

El producto, un 1-(omega-1,2-diolalquil)-2,5-
difenílpirrol, un compuesto novedoso dentro del alcance
de la fórmula I, puede usarse para preparar otros compues-
tos novedosos, haciendo reaccionar así el 1-omega-1,2-
diolalquil)-2,5-difenílpirrol de la mezcla, con fósgeno
lo que da un 4-[1-(2,5-difenílpirril)-alquil]-2-dioxolano
na. La reacción se lleva a cabo de preferencia a la tem-
peratura ambiente bajo condiciones anhidras. Una solución
clorofórmica que contiene una cantidad en exceso de fósge-
no se añade a gotas a una solución clorofórmica que con-
tiene el pirrol y la mezcla de reacción se agita durante
un período de alrededor de dos a alrededor de cinco horas.
La mezcla de reacción se añade después a una base, de pre-
ferencia solución concentrada de hidróxido de amonio y
se agita treinta minutos a una hora. La capa orgánica se
separa, se seca, se evapora el solvente y el producto re-

18.6.69.



sidual se purifica en la misma forma que se describió en el procedimiento (A).

(D) En el procedimiento D, un compuesto de la fórmula II disuelto en un medio ácido que contiene un alcohol inferior, se trata con una cantidad equimolar de un aminoalcohol. La mezcla de reacción se pone al reflujo durante un período de alrededor de diez a alrededor de veinte horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye con agua y el producto se extrae con un solvente orgánico, tal como, por ejemplo, cloroformo. El producto, un 1-omega-hidroxi-alquil-2,5-difenilpirrol dentro del alcance de la fórmula general I, se hace reaccionar adicionalmente con un compuesto Z-R, en donde Z-R es un isocianato de alquilo, un halogenuro de 1-acilo inferior-isonipecotoilo o un halogenuro de N-acilo inferior-N⁴-piperazinil-acetilo. Cuando Z-R es un isocianato de alquilo, los reactivos se hacen reaccionar en un medio solvente orgánico seco, de preferencia benceno. Cuando Z-R es un halogenuro de 1-acilo inferior-isonipecotoilo, o un halogenuro de N-acilo inferior-N⁴-piperazinil-acetilo, los reactivos se combinan en un solvente orgánico seco, tal como, por ejemplo, cloroformo que contiene un exceso de un receptor de ácido adecuado, incluyendo carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y similares. La mezcla de reacción se pone al reflujo durante un período de alrededor de dieciseis a alrededor de veinticuatro horas, seguido por dilución con agua. La capa orgánica se separa, se seca, se filtra y se concentra. El producto se purifica de preferencia por cristalización a partir de un solvente alcohol inferior.

30
18.6.69.



Los siguientes ilustran en detalle algunos de los compuestos que comprende la invención y los métodos para su producción. Sin embargo, esta invención no debe tomarse como limitada de esa manera en espíritu ni en alcance. Será aparente para quien sea experto en el arte que pueden adoptarse numerosas modificaciones en los materiales y los métodos sin separarse de la invención.

EJEMPLO 1

10 Clorhidrato de 1-(2-dimetilaminoetil)-2,5-difenilpirrol

Una solución de 6,5 gramos (0,03 mol) de 2,5-difenilpirrol en 25 ml de dimetilformamida, se añade lentamente, a una mezcla agitada de 2,72 gramos (0,06 mol) de hidruro de sodio (suspensión al 53%) en 75 ml. de dimetilformamida. Se pone al reflujo la mezcla durante una hora. Se añade lentamente una solución de 4,32 gramos (0,03 mol) de clorhidrato de beta-cloro-(N,N-dimetil)-etilamina en 25 ml. de dimetilformamida, y la mezcla se pone al reflujo durante dos horas y media. Se enfría la mezcla y se añade agua. La solución acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan y se filtran. Después de concentrar el filtrado, el aceite residual se disuelve en 20 ml. de benceno y se coloca sobre una columna de silicato de magnesio. Por elución con mezclas de benceno-acetona, se obtienen 4 gramos (48%) del 1-(2-dimetilaminoetil)-2,5-difenilpirrol como un aceite amarillo. La sal clorhidrato se prepara en la forma usual. Después de decoloración con carbón y recristalización en isopropanol, la sal clorhidrato funde a 219 - 222°C.

18.6.69.



Análisis calculado para $C_{20}H_{23}ClN_2$:

C, 73,49; H, 7,09; N, 8,57

Encontrado: 73,46; 7,21; 8,36

Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, el
5 2,5-difenilpirrol se hace reaccionar con clorhidrato de
3-cloro-(N,N-dietil)-propilamina para producir 1-(3-dietil-
aminopropil)-2,5-difenilpirrol.

Utilizando el procedimiento del ejemplo 1, se
hace reaccionar 2,5-bis(4-clorofenil)-pirrol con clorhi-
10 drato de 4-cloro-(N,N-dipropil)-butilamina para producir
1-(4-dipropilaminobutil)-2,5-bis(4-clorofenil)-pirrol.

EJEMPLO 2

2,5-difenil-1- β -(4-fluorofenoxi)propil γ -pirrol

15 Se añade a gotas una solución de 5,5 gramos
(0,025 mol) de 2,5-difenilpirrol, a una mezcla agitada de
2,3 gramos (0,05 mol) de hidruro de sodio (suspensión al
53% en aceite mineral) en 100 ml. de dimetilformamida.
Mientras se calienta esta mezcla a 60°C., se añade 5,85
20 gramos (0,025 mol) de bromuro de 3-(4-fluorofenoxi)-pro-
pilo, a gotas. La mezcla se calienta a 60°C. durante cua-
tro horas y se deja reposar a la temperatura ambiente du-
rante dieciséis horas. Se añade agua a la mezcla y el só-
lido gomoso que se separa se extrae en éter. Los extrac-
25 tos etéreos se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se
filtran. El filtrado se concentra a presión reducida. El
residuo sólido se recristaliza con una mezcla de metanol-
agua y se obtienen 4 gramos (43%) de sólido crudo. La re-
cristalización de este sólido crudo en metanol da 2,5 gra-
30 mos de agujas amarillas que funden a 77,5 - 79,5°C.

18.6.69.



Análisis calculado para $C_{25}H_{22}NO$:

C, 80,83; H, 5,97; N, 3,77

Encontrado: 80,65; 6,15; 3,82

5 Utilizando el procedimiento del ejemplo 2, se preparan los siguientes compuestos:

Se prepara 2,5-difenil-1- β -(4-metoxifenoxi)-etilpirrol a partir de 2,5-difenilpirrol y bromuro de 2-(4-metoxifenoxi)-etio.

10 Se prepara 2,5-bis(4-fluorofenil)-1- β -(4-etoxifenoxi)-propilpirrol a partir de 2,5-bis-(4-fluorofenil)pirrol y bromuro de 3-(4-etoxifenoxi)-propilo.

15 Se prepara 2,5-bis(p-trifluorometilfenil)-1- β -(p-fluorofenoxi)-etilpirrol a partir de 2,5-bis(p-trifluorometilfenil)pirrol y cloruro de 2-(p-fluorofenoxi)-etil.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1(3-dimetilaminopropil)-2,5-difenilpirrol

20 Una mezcla de 8,5 gramos (0,036 mol) de 1,2-dibenzoiletano y 7,4 gramos (0,072 mol) de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en 100 ml. de ácido acético glacial, se pone al reflujo durante dos horas y media. Después de enfriar y añadir 100 ml. de agua, la solución se hace básica y extrae con éter. La capa etérea se extrae con ácido clorhídrico 3 normal. La capa ácida acuosa se hace básica y se extrae con éter. Después de secar los extractos etéreos finales sobre sulfato de magnesio anhidro, la solución se concentra. Los 8,3 gramos del residuo se disuelven en benceno y se colocan sobre una columna de silicato de magnesio. Utilizando una elución en gradiente de aceto

30
18.6.69.

20 JUN 1969

na-benceno, se obtienen 7,0 gramos (64%) de producto. La sal clorhidrato se obtiene y se recristaliza en isopropanol-éter. El punto de fusión del material recristalizado es de 211-213°C.

5 Análisis calculado para $C_{21}H_{25}ClN_2O$:
C, 73,99; H, 7,39; N, 8,22
Encontrado: 74,03; 7,56; 7,94

Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, se preparan los siguientes compuestos:

10 Se prepara 1-(2-dietilaminoetil)-2,5-bis(4-clorofenil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-clorobenzoil)-etano y N,N-dietil-1,2-dietanodiamina.

15 Se prepara 1-(4-aminobutil)-2,5-bis(4-metilfenil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-metilbenzoil)-etano y 1,4-butanodiamina.

Se preparan 1-(5-dimetilaminopentil)-2,5-bis(4-dimetoxifenil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-metoxibenzoil)-etano y N,N-dimetil-aminopentanodiamina.

EJEMPLO 4

20 Monohidrato de Clorhidrato de 2,5-difenil-1-(2-morfoliniletal)-pirrol

25 Una mezcla de 8,0 gramos (0,033 mol) de 1,2-dibenzoiletano, 4,0 gramos (0,031 mol) de 4-(2-aminoetil) morfolia, 30 ml. de ácido acético gacical y 20 ml. de metanol, se pone al reflujo durante 16 horas. Después de añadir 50 ml. de agua a la mezcla, se hace básica con hidróxido de sodio. Se extrae la mezcla con benceno y los extractos combinados se secan con sulfato de sodio anhidro. La mezcla bencénica se filtra y el filtrado se con-



20

centra al vacío. El residuo sólido se disuelve en isopropanol y se añade un exceso de HCl etéreo. El clorhidrato que se separa se disuelve en isopropanol y la solución se trata con carbón. Después de filtración, se obtienen 2,75
5 gramos (21%) de clorhidrato y funde a 182,5-184°C.

Análisis calculado para $C_{26}H_{27}ClN_2O_2$:
C, 68,29; H, 7,04; N, 7,24
Encontrado: 68,51; 7,00; 7,36

Se preparan los siguientes compuestos utilizando el procedimiento del ejemplo 4:
10

Se prepara 2,5-bis(4-etoxifenil)-1-(3-pirrolidinilpropil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-etoxibenzoil)-etano y 1-(3-aminopropil)-pirrolidina.

Se prepara 2,5-difenil-1-(2-piperidiniletal)-pirrol a partir de 1,2-dibenzoiletano y 1-(2-aminoetil)-piperidina.
15

EJEMPLO 5

1-(2,5-dihidroxiopropil)-2,5-difenilpirrol

Una mezcla de 15 gramos (0,063 mol) de 1,2-dibenzoil-etano y 4,8 gramos (0,06 mol) de 3-amino-1,2-propanodiol en 75 ml. de metanol y 25 ml. de ácido acético glacial, se pone al reflujo durante 20 horas. Después de añadir 20 ml. de agua, se extrae la mezcla con cloroformo. Los extractos combinados se secan y se trilitran. El filtrado se concentra al vacío y se obtienen 16,0 gramos (91%) de un residuo oleoso que cristaliza por reposo. El sólido se recrystaliza en éter isopropílico y funde a 105-109°C. La muestra analítica se obtiene mediante destilación molecular.
20
25
30

18.6.69.



Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NO_2$:

C, 77,79; H, 6,53; N, 4,78

Encontrado: 77,54; 6,43; 4,64

5 Utilizando el procedimiento del ejemplo 5, se preparan los siguientes compuestos:

Se prepara 1-(3,4-dihidroxi-butil)-2,5-bis(4-clorofenil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-clorobenzoil)-etano y 4-amino-1,2-butanodiol.

10 Se prepara 1-(4,5-dihidroxipentil)-2,5-(4-fluoropentil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-fluorobenzoil)-etano y 5-amino-1,2-pentanodiol.

EJEMPLO 6

4-(1-(2,5-difenilpirril)-metil)-2-dioxolanona

15 Una solución de 4,0 gramos (0,04 mol) de fósforo en 37 ml. de cloroformo, se añade a gotas a una solución agitada de 11,7 gramos (0,04 mol) de 1-(2,3-dihidroxipropil)-2,5-difenilpirrol en 50 ml. de benceno. La
20 mezcla se agita a la temperatura ambiente durante tres horas. Se añade la mezcla a 200 ml. de hidróxido de amonio concentrado y la mezcla básica se agita durante 30 minutos. Se separan las capas y la capa bencénica se seca con sulfato de sodio anhidro. La solución bencénica seca se
25 filtra y se concentra el filtrado. El residuo sólido se recristaliza en una mezcla de isopropanol-metanol. El sólido recristalizado pesa 7,3 gramos (57%) y funde a 169,5-172,5°C.

Análisis calculado para $C_{20}H_{17}NO_3$:

C, 75,22; H, 5,37; N, 4,39

Encontrado: 75,11; 5,39; 4,47

30
18.6.69.



Se preparan los siguientes compuestos mediante el procedimiento utilizado en el ejemplo 6:

Se prepara 4-2,5-bis(4-cloropentil)-pirril7-etil)-2-dioxolanona a partir de 1-(3,4-dihidroxibutil)-2,5-bis(4-clorofenil)-pirrol y fósgeno.

Se prepara 4-3-2,5-bis(4-etilfenil)-pirril7-propil)-2-dioxolanona a partir de 1-(4,5-dihidroxipentil)-2,5-bis(4-etilfenil)-pirrol y fósgeno.

EJEMPLO 7

2,5-difenil-1-(3-hidroxiopropil)-pirrol

Una mezcla de 15,0 gramos (0,063 mol) de 1,2-dibenzoiletano, 4,75 gramos (0,063 mol) de 3-amino-propanol, 25 ml. de ácido acético glacial y 75 ml. de etanol, se pone al reflujo durante 16 horas. Después de la adición de 100 ml. de agua, se extrae la mezcla con cloroformo. Los extractos recogidos se secan con sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, el filtrado se concentra al vacío. La cromatografía en capa delgada y la resonancia magnética nuclear muestran la presencia de 2,5-difenil-1-(3-hidroxiopropil)-pirrol y la 1-(3-acetoxipropil)-2,5-difenilpirrol. La mezcla se disuelve en 50 ml. de etanol, y después de añadir un exceso de hidróxido de sodio 6 normal se agita la mezcla y se calienta durante una hora. Después de añadir 50 ml. de agua, se extrae la mezcla con cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se secan con sulfato de sodio anhidro. Después de filtración, se concentra el filtrado al vacío. El residuo sólido pesa 10,3 gramos (59%) y por recristalización en éter de petróleo las agujas incoloras obtenidas funden a

18.6.69.



68,5-70°C.

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NO$:

C, 82,28; H, 6,91; N, 5,05

Encontrado: 81,96; 6,99; 5,07

5

Utilizando el procedimiento del ejemplo 7, se preparan los siguientes compuestos:

2,5-bis(4-metoxifenil)-1-(4-hidroxibutil)-pirrol se prepara a partir de 1,2-di-(4-metoxibenzoil)-etano y 4-aminobutanol.

10

Se prepara 2,5-bis(4-clorofenil)-1-(2-hidroxietil)-pirrol a partir de 1,2-di-(4-clorobenzoil)-etano y 2-amino-etanol.

EJEMPLO 8

15

2,5-difenil-1- β -(N-metilcarbamoiloxi)-propil- γ -pirrol

Una solución de 0,42 gramos (0,007 mol) de isocianato de metilo en 10 ml. de benceno seco, se añade a una solución de 2,0 gramos (0,007 mol) de 1-(3-hidroxipropil)-2,5-difenilpirrol en 50 ml. de benceno seco y la mezcla se agita durante una hora. Se concentra la mezcla al vacío. El residuo se recristaliza triturando en éter isopropílico. El sólido cristalino blanco pesa 2,1 gramos (90%) y funde a 109,5-111,5°C.

20

Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_2$:

25

C, 75,42; H, 6,63; N, 8,38

Encontrado: 75,45; 6,73; 8,38

Se preparan los siguientes compuestos utilizando el procedimiento del ejemplo 8:

Se prepara 2,5-bis(4-metoxifenil)-1- β -N-etilcarbamoiloxi)-butil- γ -pirrol a partir de 2,5-bis(4-metoxi-

30
18.6.69.

30 JUN 1969

fenil)-1-(4-hidroxbutil)-pirrol e isocianato de etilo.

Se prepara 2,5-bis(4-clorofenil)-1- $\sqrt{2}$ -N-propilcarbamoiloxi)-etil- $\sqrt{7}$ -pirrol a partir de 2,5-bis(4-clorofenil)-1-(2-hidroxietyl)-pirrol e isocianato de propilo.

5

EJEMPLO 9

1- $\sqrt{3}$ -(1-acetil-4-piperidinilcarboniloxi)-propil- $\sqrt{2}$,5-difenilpirrol

10

Una mezcla de 3,0 gramos (0,011 mol) de 1-(3-hidroxiethyl)-2,5-difenilpirrol, 4,8 gramos (0,044 mol) de carbonato de sodio anhidro y 4,2 gramos (0,022 mol) de cloruro de ácido 1-acetilisonipeecótico en 100 ml. de cloroformo, se pone al reflujo durante 20 horas. Se añade agua a la mezcla y se separan las capas. La capa clorofórmica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra al vacío. El residuo sólido se recristaliza en metanol y se obtienen 2,0 gramos (42%) de producto que funde a 117,5-199,5°C.

15

Análisis calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_3$:

20

C, 75,32; H, 7,02; N, 6,51

Encontrado: 75,16; 7,05; 6,45

Utilizando el procedimiento del ejemplo 9, se prepara 1- $\sqrt{4}$ -(1-acetil-4-piperazinilcarboniloxi)-butil- $\sqrt{7}$ -2,5-bis(4-metoxifenil)-pirrol a partir de 2,5-bis(4-metoxifenil)-1-(4-hidroxbutil)-pirrol y 4-clorocarbonil-1-acetilpiperazina.

25

FARMACOLOGIA

Los compuestos de la fórmula I son útiles primariamente como analgésicos. Se prueban para su actividad

30
18.6.69.



analgésica mediante el método de Nilsen. Por ejemplo, cuando se prueba el 1-(3-dimetilaminopropil)-2,5-difenilpirrol en ratones hembra, la DE_{50} se encuentra que es 9,3 mg./kg., intraperitonealmente (límites de confiabilidad de 95% 3,6-24,2 mg./kg., intraperitonealmente). No son observables efectos laterales a este nivel de dosis.

FORMULACION Y ADMINISTRACION

Pueden administrarse cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores a un cuerpo animal vivo en cualquiera de diversas formas, por ejemplo, oralmente como en cápsulas o tabletas, parenteralmente en la forma de soluciones estériles o suspensiones, y en ciertos casos intravenosamente en la forma de soluciones estériles. Los compuestos amino básicos libres, aunque son efectivos, se formulan de preferencia y se administran en la forma de sus sales ácidas de adición no tóxicas para propósitos de conveniencia de cristalización, solubilidad incrementada y similares.

Aunque son efectivas cantidades muy pequeñas de los materiales activos de la presente invención, aun de hasta un miligramo, cuando está involucrada terapia menor o en casos de administración a sujetos que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias usualmente son de cinco miligramos o más, y de preferencia de veinticinco, cincuenta o cien miligramos. De cinco a cincuenta miligramos parece ser la dosis unitaria óptima; aunque las escalas más amplias parecen ser de uno a quinientos miligramos por dosis unitaria. Los agentes activos de la invención pueden combinarse con otros agentes



farmatológicamente activos o con tamponadores, antiácidos o similares, para administración y la proporción del agente activo en la composición puede variar ampliamente. Solamente es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad efectiva; es decir, tal que la dosis efectiva adecuada se obtenga consistente con la forma de dosis empleada. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosis unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Las dosis individuales exactas, así como las dosis diarias en un caso particular, por supuesto serán determinadas de acuerdo con los principios médicos establecidos, bajo la dirección de un médico o de un veterinario.

Ejemplos de las composiciones dentro de las escalas preferidas dadas son los siguientes:

15

CAPSULAS

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por Cápsula</u> |
|----------------------------------|--------------------|
| 1.- Ingrediente Activo, como sal | 25,0 mg. |
| 2.- Lactosa | 146,0 mg. |
| 3.- Estearato de Magnesio | 4,0 mg. |

20

Procedimiento

- 1.- Se mezcla 1, 2 y 3.
- 2.- Se muele esta mezcla y se vuelve a mezclar.
- 3.- Esta mezcla molida se llena después en cápsulas de gelatina dura No. 1.

25

18.6.69.



TABLETAS

| <u>Ingredientes</u> | <u>mg./Tableta</u> |
|----------------------------------|--------------------|
| 1.- Ingrediente Activo, como sal | 25,0 mg. |
| 2.- Almidón de Maíz | 20,0 mg. |
| 5 3.- Acido Algínico | 20,0 mg. |
| 4.- Alginato de Sodio | 20,0 mg. |
| 5.- Estearato de Magnesio | 1,3 mg. |

Procedimiento

- 10 1.- Se mezclan 1, 2, 3 y 4.
- 2.- Se añade suficiente agua en porciones a la mezcla procedente de la etapa No. 1 con agitación cuidadosa después de cada adición. Dichas adiciones de agua y agitación se continúan hasta que la masa es de una consistencia que permite su conversión a gránulos húmedos.
- 15 3.- Se convierte la masa húmeda a gránulos haciéndola pasar a través de un granulador oscilante utilizando un tamiz de 8 mallas.
- 20 4.- Los gránulos húmedos se secan después en un horno a 60,0°C.
- 5.- Los gránulos secos se hacen pasar a través de un granulador oscilante, utilizando un tamiz de 10 mallas.
- 25 6.- Se lubrican los gránulos secos con 0,5% de estearato de magnesio.
- 7.- Se comprimen los gránulos lubricados en una prensa formadora de tabletas adecuada.

30 JUN



Inyección Intramuscular

| <u>Ingredientes</u> | <u>Por ml.</u> |
|------------------------------------|-------------------|
| 1.- Ingrediente Activo, como sal | 25,0 mg. |
| 2.- Solución tamponadora isotónica | |
| 5 ca 4,0 | c.s. para 2,0 ml. |

Procedimiento

- 1.- Se disuelve el ingrediente activo en la solución tamponadora
- 10 2.- Se filtra asépticamente la solución procedente de la etapa No. 1.
- 3.- La solución estéril se llena entonces asépticamente en ampolletas estériles.
- 4.- Se sellan las ampolletas bajo condiciones asépticas.

15

Serán aparentes para quien sea experto en el arte varias modificaciones, pueden hacerse en las composiciones y procedimientos de la presente invención sin separarse del espíritu o alcance de ella, y por lo tanto, debe entenderse que la invención va a limitarse solamente mediante el alcance de las cláusulas anexas.

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 21 de Junio de 1.968, bajo el número 738,781, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

18.6.69.

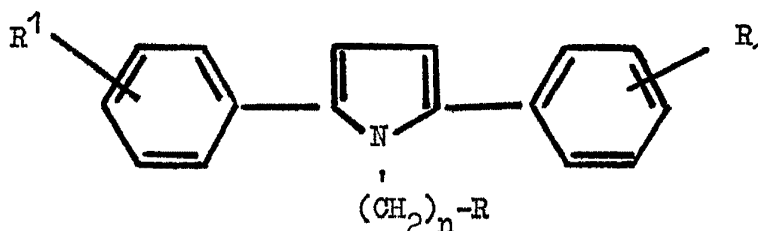


REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

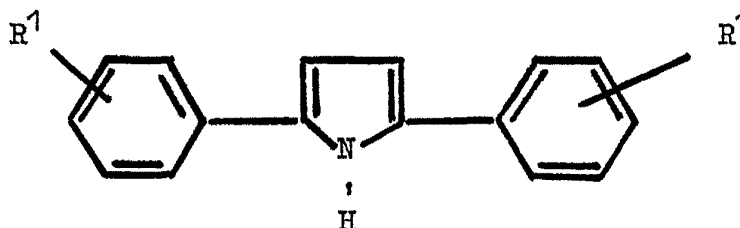
5

1.- Un procedimiento para la producción de compuestos seleccionados del grupo de los 1-sustituído-2,5-difenilpirroles que tienen la fórmula:



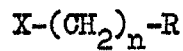
10

en donde R se selecciona del grupo que consiste de amino, dialquilamino inferior y ariloxi, R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo y halógeno que tiene un peso atómico menor de 80; y n es un entero de 1 a 5 inclusive, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí un 2,5-difenilpirrol de la fórmula:



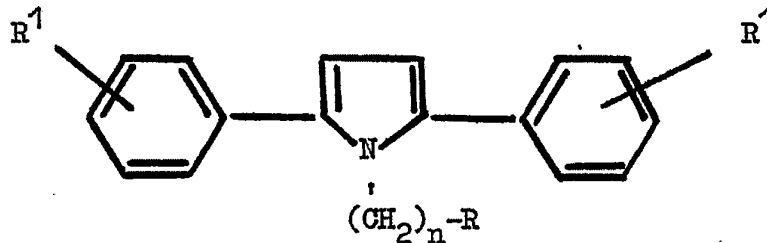
15.2.71.

en donde R^1 tiene el valor asignado anteriormente, con un compuesto de la fórmula:



en donde X es halógeno, R tiene el valor asignado antes y n es un entero de 1 a 5 inclusive, para producir un compuesto de la fórmula:

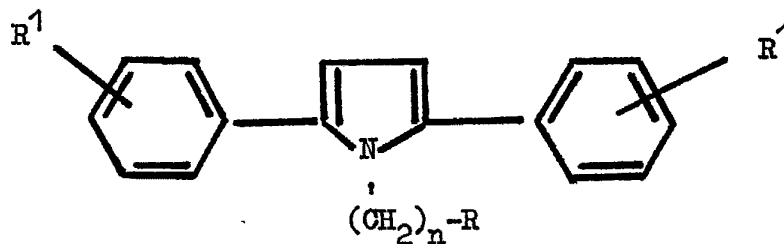
5



en donde cada uno de los símbolos es igual a como se definió anteriormente.

2.- Un procedimiento para la producción de compuestos seleccionados del grupo de los 1-sustituído-2,5-difenilpirroles que tienen la fórmula:

10

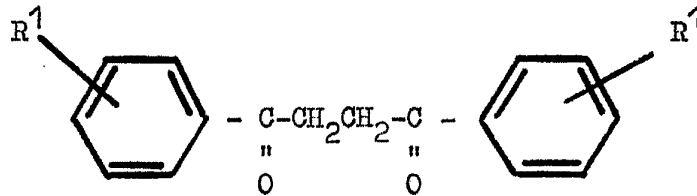


en donde R se selecciona del grupo que consiste de amino, dialquilamino inferior, hidroxilo, 1,2-glicoilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo; R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo y halógeno que tiene un peso

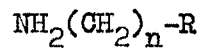
15
15.2.71.



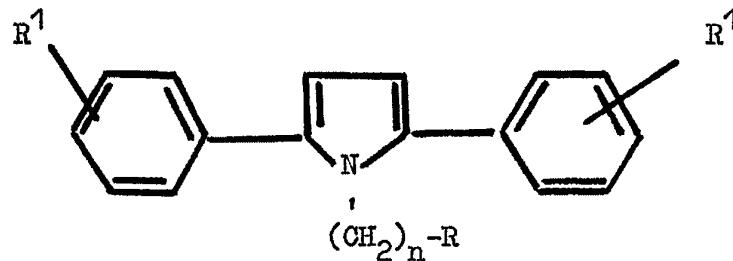
atómico menor de 80; y n es un entero de 1 a 5 inclusive, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí un 1,2-dibenzoiletano de la fórmula:



5 en donde R¹ tiene el valor asignado anteriormente con un compuesto de la fórmula:



en donde R tiene el valor asignado antes y n es un entero de 1 a 5 inclusive, para producir un compuesto de la fórmula:



10 en donde cada uno de los símbolos es igual a como se definió anteriormente, y las etapas adicionales para dar compuestos en donde R se selecciona del grupo que consiste de 2-dioxolanona, carbamoiloxi, N-acilpiperidinilo y N-acilpiperazinilo; (1) de hacer reaccionar un compuesto, en donde R es 1,2-glicol con un fósgeno para producir
15 4-[1-(2,5-difenilpirril)-alquilo inferior]-2-dioxolanona; (2) de hacer reaccionar un compuesto en donde R es hidro-

15.2.71.

19 FEB 1971

xi, con un isocianato de alquilo inferior para producir
2,5-difenil-1- \sqrt{n} -(N-alquilo inferior-carbamiloxi)-alqui-
lo inferior $\sqrt{}$ -pirrol; (3) de hacer reaccionar un compuesto
en donde R es hidroxil con un cloruro de ácido 1-acetiliso
5 nipecótico para producir un 1- \sqrt{n} -(1-acetil-4-piperidinil-
carboniloxi)alquilo inferior $\sqrt{}$ -2,5-pirrol; (4) de hacer
reaccionar un compuesto, en donde R es hidroxil con un
4-clorocarbonil-1-acetilpiperazina para producir 1- \sqrt{n} -(1-
acetil-4-piperazinilcarboniloxi)-alquilo inferior $\sqrt{}$ -2,5-
10 difenilpirrol.

3.- Un procedimiento para la producción de
compuestos seleccionados del grupo de los 1-sustituído-
2,5-difenilpirroles.


15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

19 FEB 1971

Madrid,

P. A.


Alberto de las Casas
Por Poderes

G.D.S.
15.2.71.