

408076

CAS ZB.29

408076

280



fc-17-J-75

Int. Cl.^a C07D/A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ESTEREOISÓME-
ROS del 1-[1'-(O-CLOROBENCIL)-PIRROL-2'-IL]-2-DISECUBUTIL-
AMINO-ETANOL", a favor de la firma suiza WHITEFIN HOLDING
S.A., residente en Via Cattaneo 9, LUGANO (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

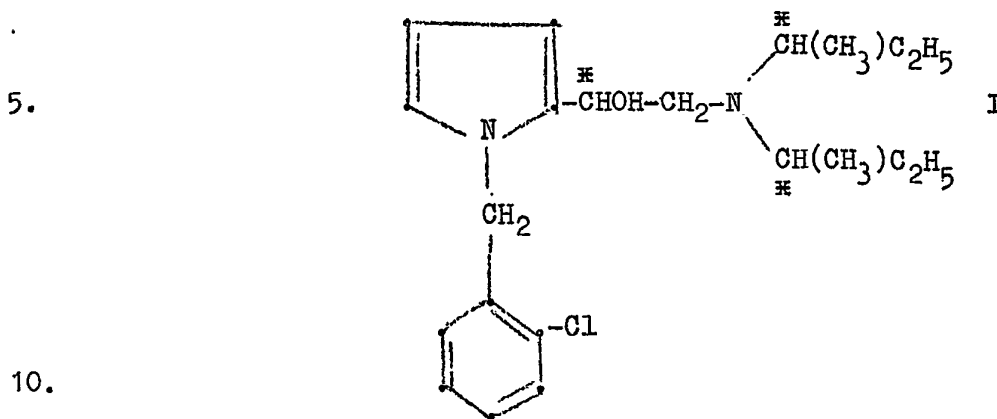
La presente invención se refiere a los estereo-
isómeros del 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-
secubutilaminoetanol, sus sales con ácidos orgánicos e
inorgánicos tolerables fisiológicamente y el procedimien-
to para prepararlos.

5.
La patente británica nº 1.154.744 describe y rei-
vindica algunos pirrilamino-etanoles activos sobre el
sistema nervioso central. Entre estos pirril-aminoeta-
noles ha resultado particularmente útil, como analgésico,
10. el 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-secu-
butilaminoetanol, cuya denominación común internacional,



propuesta es Viminol (W.H.O. Chronicle, 1970, nº 3, lista 25).

El Viminol tiene la siguiente fórmula



en la que los átomos de carbono indicados con asterisco son átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente es evidente para un técnico del ramo que pueden existir 6 estereoisómeros de fórmula I, constituido por 3 pares de enantiómeros.

15.

Para definir la configuración espacial de los seis estereoisómeros en el curso de la presente invención se seguirán las JUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry 1970, 35, 2849-2867.

20.

Por cuanto se refiere, en particular, a la configuración absoluta de la di-sec-butylamina, nos basamos sobre la configuración absoluta de la sec-butylamina; A. Kjaer, S.E. Hansen, Acta Chemica Scandinavia 1957, II-I 898.

25.

En cambio por cuanto se refiera al tercer centro de asimetría (átomo de carbono en posición I del etanol) no se ha determinado hasta ahora la correlación entre

408076 = 3 =.



el poder rotatorio de los estereoisómeros unitarios y su configuración absoluta.

5. Dado el gran interés terapéutico presentado por el Viminol y dado que, como es conocido, en general los varios estereoisómeros que constituyen una mezcla de racémicos tienen actividad diferente, la solicitante se ha dedicado al problema de encontrar un método de resolución del Viminol.

10. Sin embargo, todas las tentativas efectuadas en este sentido, empleando las técnicas usuales de resolución de los racémicos, no han dado ningún resultado.

15. Ahora se ha resuelto este problema por otra vía, preparando por síntesis los 6 estereoisómeros del 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-secubutilaminoetanol de la fórmula I, y este es uno de los objetos de la presente invención.

Además hemos identificado cada uno de los seis estereoisómeros, y determinado sus características de actividad y toxicidad.

20. En particular hemos encontrado, con sorpresa, que la actividad analgésica de unos de los dos estereoisómeros de fórmula 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(R,R)-secubutilamino-etanol, es aproximadamente ocho veces superior a la del Viminol mientras que
25. alguno de los estereoisómeros de fórmula 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(S,S)secubutilamino-etanol y de fórmula 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(S,R)-secubutilaminoetanol tienen actividad antagonista sea en comparación del isómero precedentemente indicado,

408076 = 4 =



sea en comparación de la morfina.

Por consiguiente son asimismo objeto de la presente invención los citados compuestos nuevos, y las composiciones terapéuticas que los comprenden.

5. Los nuevos estereoisómeros de fórmula I han sido identificados bajo forma de p-hidroxibenzoatos, por su poder rotatorio específicos, como se especifica a continuación.

10. 1) p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(S,S)-secubutilaminoetanol, cuyo $[\alpha]_D^{16} = +24^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1% metanol), que en el curso de la presente descripción se indicara como S1,
15. 2) p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(S,S)-secubutilaminoetanol, cuyo $[\alpha]_D^{20}$ es igual a $+1^\circ \pm 0,5^\circ$ (c= 4% en metanol) y que, en el curso de la presente descripción, se indicará como S2,
20. 3) p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(R,R)-secubutilaminoetanol, cuyo $[\alpha]_D^{20}$ es igual a $-1^\circ \pm 0,5^\circ$ (c= 4% en metanol) y que, en el curso de la presente descripción, se indicará como R1,
25. 4) p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(R,R)-secubutilaminoetanol, cuyo poder rotatorio específico es:
 $[\alpha]_D^{16} = -24^\circ \pm 3^\circ$ (c= 1% metanol); $-22^\circ \pm 3^\circ$ (c= 1,5% en metanol); $-19^\circ \pm 3^\circ$ (c=4% en metanol)-
 $[\alpha]_{578}^{16} = -24^\circ \pm 3^\circ$ (c= 1% en metanol); $-22^\circ \pm 3^\circ$ (c= 1,5%

408076 = 5 =



en metanol); $-19^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1% en metanol)-

$[\alpha]_{546}^{16} = -29^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1% en metanol); $-270^{\circ} \pm$ (c = 1,5%

en metanol); $-21^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 4% en metanol)-

$[\alpha]_{436}^{16} = -47^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1% en metanol); $-43^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1,5%

5. en metanol); $-33^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 4% en metanol)-

$[\alpha]_{365}^{16} = -61^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1% en metanol); $-56^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 1,5%

en metanol); $-42^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (c = 4% en metanol)-

cuyo espectro de resonancia magnético nuclear se indica

en la figura 1 se ha obtenido con un aparato XL 100 VARIAN,

10. utilizando $CDCl_3$ como disolvente y tetrametilsilano como interno estándar.

5) p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-cloro-bencil)-piperrol-2'-il]-2-di-(R,S)-secubutilamino (IR+IS)-etanol que, en el curso de la presente descripción, se indicará como Mr.

15

El procedimiento de preparación de los nuevos estereoisómeros según la presente invención comprende esencialmente las fases siguientes, que son unitariamente y en su conjunto inventivas:

20. a) Preparación del estereoisómero deseado de la di-secubutilamina y en particular de la S,S(+), de la R,R(-) y de la R,S-di-secubutilamina, mediante relación de la mono-secubutilamina correspondiente, ópticamente activa con un derivado secubutílico racémico adecuado como alquilante de fórmula $X-CH(CH_3)C_2H_5$, en la que X puede ser Br, I, SO_4 o p. $CH_3-C_6H_4-SO_3$, y separación de la di-secubutilamina ópticamente activa deseada de la R,S-di-secubutilamina por cristalización fraccionada de las

25.

408076

= 6 =



- sales correspondientes mediante disolvente polar oportuno.
5. b) Condensación de un estereoisómero de la di-secu-butylamina (R,R-S,S o R,S) o de una sal de adición de ácido con haluro de [1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-glioxilo, preferentemente en presencia de un aceptor de ácido.
10. c) Reducción de la glioxilamida obtenida en la fase (b) mediante un hidruro metálico u órgano-metálico
- d) Salificación, de la mezcla de los diastereoisómeros obtenida, con ácido p-hidroxibenzoico y separación de los isómeros unitarios por cristalización fraccionada en disolventes orgánicos polares oportunos, en condiciones críticas para cada isómero.
- 15.

Como ya se ha dicho, el procedimiento objeto de la presente invención es nuevo en su conjunto en cada una de sus fases.

20. La fase (a) se conduce de preferencia en presencia de disolventes orgánicos polares, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. La separación de las aminas isómeras se realiza por cristalización sucesiva, fraccionada, de las sales que se forman y de sales oportunas, mediante disolventes polares en los cuales existe un comportamiento netamente diferente a la solubilidad. Tales
25. disolventes son por ejemplo el etanol y la acetona.

El haluro de [1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-glioxilo necesario para realizar la fase (b) del procedimien-

408076 = 7 =



20

to, se prepara haciendo reaccionar el 1-(o-clorobencil)-pirrol con un haluro de oxalilo en presencia de un disolvente inerte, de preferencia tal reacción se conduce

- a una temperatura inferior a 0°C,
- 5. - substrayendo a la mezcla de reacción el ácido halogenhídrico que se forma mediante la adición de un aceptor de ácidos, como, por ejemplo, piridina, una trialquilamina, o una N,N-dialquilanilina, o bien con corriente de gas inerte,
- 10. - empleando sólo un ligero exceso de haluro de oxalilo
- adicionando el 1-(o-clorobencil)-pirrol lentamente al haluro de oxalilo y no viceversa.

- La reacción entre el haluro de [1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-glioxilo y el estereoisómero oportuno de
- 15. la di-secubutilamina o una sal de adición de ácido se conduce en presencia de un disolvente inerte y de un agente aceptor de ácidos, como por ejemplo piridina, una trialquilamina, una N,N-dialquilanilina, un bicarbonato alcalino o alcalinotérreo.

- 20. La reducción según la fase (c) del procedimiento se conduce de preferencia con hidruro de sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre a la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.
- 25.

De la mezcla de las sales de los diastereoisómeros se separan las sales de los diastereo-isómeros unitarios por tratamiento con disolventes polares, como acetona, isopropanol, etanol, y sus mezclas, en condiciones

408076 = 8 =



críticas, disfrutando su diferente comportamiento a la solubilidad. En particular, mediante solución de una parte de la mezcla así obtenida en seis partes de acetona a ebullición y sucesivo enfriamiento a temperatura

5. ambiente, se obtiene por filtración una mezcla enriquecida de un diastereoisómero, de la cual, por cristalizaciones repetidas, en las mismas condiciones, se obtiene el diastereoisómero puro.

10. De las aguas madres de la primera cristalización por evaporación cautelosa hasta sequedad, se obtiene una mezcla enriquecida del otro diastereoisómero. De ésta, por cristalizaciones repetidas en seis partes de propanol, se obtiene el diastereoisómero cristalino.

15. La separación del diastereoisómero de las aguas madres puede efectuarse asimismo mediante concentración de las aguas madres hasta una relación soluto-disolvente igual a 1:6 y enfriamiento a temperatura ambiente. El sólido separado, enriquecido del diastereoisómero, se filtra y recristaliza en isopropanol o acetona.

20. Para cada uno de los estereoisómeros de fórmula (I) se ha elaborado la actividad analgésica con el método del tail flick, según la técnica de D'Amour y Smith (J. Pharmacol. 1941, 72, 74). Los valores de DE_{50} se han calculado a base de la recta de regresión lineal.

25. Los valores de DL_{50} , con los límites de garantía relativos al 95% (en paréntesis) son calculados según el método de Lichtfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. 1949, 96, 99).

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla

408076

= 9 =

400076



siguiente:

TABLA I

	Substancia	Rata DE ₅₀ mg/kg i.p.	Ratón DL ₅₀ mg/kg i.p.
5.	Viminol	12,5	167(140-198)
	R _I	>20	232(195-276)
	R ₂	1,3	230(200-264)
	S ₁	>20	> 500
	S ₂	>20	108(85-122)
10.	Mr	>20	179(149-213)

Como se ve por estos valores, se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto R₂ tiene actividad analgésica aproximadamente ocho veces superior a la del Viminol, mientras que su toxicidad es de aproximadamente el 30% inferior a la del Viminol. Por consiguiente, es evidente que el compuesto R₂ constituye, por cuanto se refiere a la actividad analgésica, un gran progreso técnico respecto al Viminol y es de considerar respecto a éste un nuevo producto, sorprendente.

El compuesto S₂, estudiado en relación a su capacidad de precipitar el síndrome por abstinencia, ha resultado del todo sorprendentemente dotado de actividad similar a la de la nalorfina y de la naloxona. En efecto, sometidos al jumping test con un método de Saelens et al. (Committe on Problems of Drug Depecdence, 1971, vol. II, pág. 1310), ha mostrado una actividad comparable, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo,



a la de la nalorfina y de la naloxana, como se revela por la siguiente tabla II

Jumping test: resultados del test a 2 días

Jumping inducido por	Substancia suministrada por 2 días (7 tratamientos)			
	morfina número de ratones que saltan/número de ratones tratados	-400 mg/kg/i.p. media de salto por ratón	R ₂ (HCl) número de ratones que saltan/número de ratones tratados	-165 mg/kg/i.p. media de saltos por ratón
S ₁ (HCl) 50 mg/kg/i.p.	-	-	0/6	0.00
R ₁ (HCl) 50 mg/kg/i.p.	-	-	0/5	0.00
Meso (racémico) (HCl) 50 mg/kg/i.p.	-	-	0/5	0.00
S ₂ (HCl) 50 mg/kg/i.p.	40/57	14.33±1.81	17/18	20.06±3.70
Naloxeno (HCl)	53/54	33.41±3.46	29/29	52.31±7.63
Nalorfina (HBr) 50 mg/kg/i.p.	10/13	8.69±2.92	11/12	20.64±4.12

Aparte de en relación a su capacidad de precipitar

5. el síndrome de abstinencia, los estereoisómeros se han estudiado en relación a su capacidad de suprimir la dependencia física cuando se administran crónicamente junto a los agonistas R₂ o morfina.

10. Se ha encontrado sorprendentemente que tanto el producto S₂ como el producto Mr suprimen fuertemente la dependencia física inducida por los agentes agonistas.

Al objeto de ilustrar, sin embargo, sin limitarlo, el procedimiento según la invención, hacemos referencia a continuación a un ejemplo preparativo relativo al com-

408076 = 11 =



1972

puesto R₂

Los otros estereo-isómeros se preparan en forma del todo análoga.

EJEMPLO

5. 303 g (4,15 moles) de R(-)secubutilamina, obtenida a partir de la secubutilamina racémica, utilizando el ácido L(+)-tartárico y D(-)-tartárico (Thomè, Ber. (1903), 36, 582), se calientan a reflujo en 600 cc de etanol absoluto con 709 g (5,15 moles) de (R + S)-2-bromo-butano por 60-80 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vuelve netamente ácida, si es necesario, con una solución etanólica de ácido bromhídrico, y luego se filtra en caliente.
10. El filtrado se enfría en un refrigerador por 48 horas. Se obtiene por filtración bajo vacío, un rendimiento, de 238 g de bromhidrato de R,R-(-)-di-secubutilamina, aún impura de bromhidrato de R,S-di-secubutilamina y trazas de bromhidrato de R-(-)-secubutilamina; con tres cristalizaciones sucesivas de acetona se obtienen 109 g de bromhidrato de R,R-(-)-di-secubutilamina con pureza óptica superior al 95%; con una cristalización ulterior se obtiene el compuesto ópticamente puro $[\alpha]_D^{20} = -2,27^{\circ}$ (c=6,45% en metanol); p.f. 207-209°C.
15. 30 g de bromhidrato de R,R-(-)-di-secubutilamina se tratan, enfriando, con un exceso de solución acuosa al 50% de NaOH. La fase orgánica se separa, se seca sobre NaOH en lentejas, se decanta y se destila sobre gotas de NaOH.
20. Se obtienen así 12,4 g de amina; Kp(757 tor)

408076

= 12 =

408076



$=132^{\circ}-133^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56,98^{\circ}$.

5. Una solución de 15 g de cloruro de oxalilo en 130 cc de pentano anhidro se dispone en un balón de 1 litro de capacidad provisto de agitador, termómetro, tubo para la admisión de nitrógeno y refrigerante de reflujo protegidos mediante una válvula a cloruro de calcio y enfriada a aproximadamente -10°C .

10. Se hace pasar nitrógeno seco a través del balón y gotea una solución de 18,9 g de 1-(o-clorobencil)-pirrol en 60 cc de pentano bajo agitación, a una velocidad tal para mantener la temperatura a aproximadamente -10°C .

15. Después de haber terminado la adición, se prolonga la agitación por 1 hora y media a la misma temperatura.

20. En este momento el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo son apartados por la corriente de nitrógeno, practicando además una ligera depresión y alzando gradualmente la temperatura hasta 40°C . Se interrumpe la corriente de nitrógeno y el calentamiento, se disuelve el precipitado amarillo cristalino de cloruro ácido en 190 cc de diclorometano, se lleva de nuevo esta solución a -10°C y se adiciona, bajo buena agitación, una solución de 20,75 g de bromhidrato de (R,R)(-)-disecubutilamina y 20 g de trietilamina en 180 cc de diclorometano.

25. Al final de la adición, se eleva gradualmente la temperatura a unos 40°C y la agitación se mantiene aún por 1 hora y media. Tras el enfriamiento, se lava

408076

= 13 =



la solución con agua, con solución acuosa al 5% de HCl con solución saturada de bicarbonato sódico y por último aún con agua.

5. El extracto orgánico, secado sobre $MgSO_4$ y filtrado, se evapora bajo vacío hasta un residuo (33,8 g). El producto así obtenido es purificado mediante cristalización en isopropanol/hexano (78% en peso de hexano), decoloración con carbón activo en metanol, filtración, evaporación del metanol y recristalización del residuo
10. de la mezcla mencionada de isopropanol-hexano.

Se obtiene (-)N,N-di-(R,R)secubutil-[1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-glioxilamida que tiene $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$ (c=4,35% en metanol) p.f. 104-105°C.

En forma análoga se preparan:

15. - la S,S(+)-N,N-di-secubutil-(1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il)-glioxilamida; $[\alpha]_D^{20} = +23,3^\circ$ (c=4,35% en metanol); p.f. 104-105°C.
- la R,S-N,N-di-secubutil-(1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il)-glioxilamida, punto de fusión 98,5-100,5°C.
20. - la N,N-di-secubutil-(1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il)-glioxilamida; punto de fusión 87-89°C a partir de la di-secubutilamina comercial que está constituida por una mezcla de los tres estereoisómeros.

20. A 29,5 g de solución bencénica al 70% de hidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)-aluminio puestos en un balón de cuatro cuellos de 250 cc de capacidad, provisto de tubo para el aflujo de nitrógeno, refrigerante de reflujo protegido por un tubo con cal sodada, agitador, termómetro y embudo de goteo, se adiciona, por go-

408076 = 14 =



teo , una solución de 18 g de (-)N,N-di-(R,R)-secubutil-[1-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-glioxilamida en 40 cc de benceno anhidro.

5. La temperatura de reacción se mantiene en torno a los 40°C regulando la velocidad de la adición, la cual se completa en aproximadamente 50 minutos. Se calienta a 40-45°C aún por una hora y media y luego se lleva la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C aproximadamente. Se adicionan cuidadosamente 4 cc de agua para descomponer el exceso de hidruro, Se deja sedimentar el sólido que se forma y se decanta la fase orgánica.

10. El sólido se extrae dos veces con una mezcla constituida por partes iguales en volumen de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio y benceno. Los extractos bencénicos se reúnen a la fase bencénica precedentemente decantada y se lavan repetidamente con una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Todas las fases acuosas se reúnen y extraen con benceno. Todas las fases bencénicas se reúnen, se lavan diferentes veces con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se filtra. El filtrado se evapora bajo vacío a 60°C para eliminar completamente el benceno.

15. El residuo oleoso (16,7 g) se disuelve en 20 cc de acetona y a esta solución se adiciona, goteando bajo agitación, una solución de 6,2 g de ácido p-hidroxibenzoico en 25 cc de acetona. El precipitado que se forma después de haber dejado reposar la solución por 12 horas a 0°C, se filtra bajo vacío, se lava sobre el filtrado con acetona helada y pentano y se seca en vacío a 50°C; así se obtiene un primer rendimiento de 19,6 g.

408076 = 15 =



Se puede obtener un segundo rendimiento de 1,7 g de las aguas madres concentradas a un tercio del volumen original y puestas en frigorífico.

5. Los dos rendimientos reunidos, se disuelven en 140 cc de acetona hirviente. La solución se deja enfriar a 35°C aproximadamente, luego se gotea, bajo agitación eficiente, en 500 cc de agua fría. La suspensión se agita por dos horas, luego se filtra. El precipitado se lava sobre el filtro con agua, luego se seca en corriente de aire a 50°C; así se obtienen 18,5 g de p-hidroxibenzoato de 1-[1'-(o-clorobencil)-pirrol-2-il]-2-di-(R,R)-secubutilamino-(1R+1S)-etanol.
- 10.

15. La mezcla de los dos diastereoisómeros así obtenida funde, con descomposición, entre los 125° y los 130°C y su poder rotatorio específico $[\alpha]_D^{20}$ está comprendido entre los -9° y los -11°.

20. Los valores dados valen para mezclas de 1-[1'-(o-clorobencil)-pirrol-2'-il]-2-di-(R,R)-secubutilamino-(1R+1S)-etanol, mientras que, si en el curso de la preparación se verifican modificaciones entre las condiciones de reacción, tales para alterar la relación entre los dos isómeros, las características del p-hidroxibenzoato correspondiente pueden variar ampliamente.

25. Una parte de la mezcla de las sales así preparada se disuelve en ebullición en 6 partes de acetona.

Mediante enfriamiento por aproximadamente 1 hora bajo agitación a temperatura ambiente de la solución obtenida y filtración sucesiva, se obtiene una mezcla enriquecida de diastereoisómero R₂.

408076 = 16 =

408076



Ulteriores y repetidas cristalizaciones en acetona, en las mismas condiciones, permiten obtener el diastereoisómero R₂ cristalino e incoloro que funde descomponiendo a 136-137°C (no corregido) y presenta $[\alpha]_D^{16} = -18,5^\circ$ (c = 4% en metanol).

5.

Sobre el compuesto así obtenido se ha efectuado el espectro de resonancia magnético nuclear indicado en la figura 1.

De las aguas madres de la primera cristalización mediante cauta evaporación hasta sequedad se obtiene una mezcla enriquecida del diastereoisómero R₁. De ésta, mediante cristalizaciones repetidas en seis partes de isopropanol se obtiene el diastereoisómero R₁ puro. Este puede obtenerse asimismo mediante concentración de las aguas madres hasta una relación soluto-solvente igual a 1:6 y enfriamiento por aproximadamente una hora a temperatura ambiente bajo agitación.

10.

15.

20.

El sólido, enriquecido del diastereoisómero R₁ se separa por filtración y cristaliza repetidamente en isopropanol o acetona; así se obtiene el diastereoisómero R₁ cristalino e incoloro que funde descomponiendo a 127-129°C (no corregido) y presenta un $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$ (c = 4% en metanol).

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas 30585 A/71, 30586 A/71, 30587 A/71 y 30588 A/71 del 30.10.71 y 26564 A/72 del 4.7.72.

25.

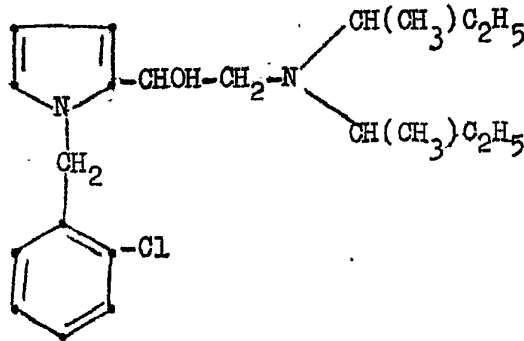
408076

= 17 =

28



1. Procedimiento para la preparación de los estereoisómeros del 1-[1'-(O-clorobencil)-pirrol-2'-il]-2-di-secubutilamino-etanol, de la fórmula



5.

caracterizado por el hecho de que:

10.

a) se prepara el diastereoisómero de la di-secubutilamina deseada mediante reacción de la mono-secubutilamina correspondiente ópticamente activa con un derivado secubutílico racémico de la fórmula $X-CH_2(CH_3)C_2H_5$ en la que X es Br, Cl, I, SO_4 o $p-CH_3-C_6H_4-SO_3$ y mediante separación de la di-secubutilamina ópticamente activa querida de la R,S-di-secubutilamina por cristalización fraccionada de las sales correspondientes, mediante oportuno disolvente polar;

15.

b) se condensa un estereoisómero de la di-secubutilamina con haluro de [1-(p-clorobencil)-pirrol-2-il]glioxilo;

20.

c) se reduce la N,N-di-secubutil-[1-(o-cloro-bencil)-pirrol-2-il]glioxilamida a 1-[1'-(o-cloro-bencil)-pirrol-2'-il]-2-di-secubutilamino-(IR+IS) etanol mediante hidruro metálico u órgano-metálico;

25.

d) se salifica la mezcla de los diastereoisómeros con ácido p-hidroxibenzoico.

e) se separa el p-hidroxibenzoato de un diastereoisóme-

408076 = 18 =



ro por cristalización fraccionada en disolventes orgánicos polares oportunos;

f) se separa el p-hidroxibenzoato del segundo diastereoisómero de las aguas madres de cristalización de la mezcla inicial de los dos p-hidroxibenzoatos.

5.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la fase (a) la reacción entre la di-secubutilamina y el compuesto de la fórmula $X-CH(CH_3)C_2H_5$ se realiza en presencia de disolventes orgánicos polares, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

10.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en la fase (a) la separación de la di-secubutilamina ópticamente activa querida de la forma meso, se realiza por cristalización fraccionada de los correspondientes bromohidratos en etanol y/o acetona.

15.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la fase (b) se realiza en presencia de un disolvente orgánico inerte y de un agente aceptor de ácidos halohídricos, preferentemente elegido en el grupo que comprende piridina, trialkilamina, N,N-dialquilanilina, bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

20.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la fase (c) se conduce con hidruro de sodio y bis-(2-metoxietoxi)-aluminio, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente

25.



408076

= 19 =



y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la fase (e) se realiza disolviendo los p-hidroxibenzoatos en acetona hirviente en relación 1:6 y enfriando a temperatura ambiente.
- 5.

7. Procedimiento para la preparación de los estereoisómeros del 1-[1'-(o-clorobencil)-pirrol-2'il]-2-di-secubutilamino-etanol.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 10.

Madrid, a 28 OCT. 1972.

JAIME IZERN

p.a.

p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO