

F.E. 419386

Int. Cl. COYD



5-19386

Como divisional de la solicitud de patente No. 392.848 del 2 Julio 1971

F.E. 16-1-76

Int. Cl.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALLEN & HANBURY'S LIMITED

RESIDENCIA: Three Colts Lane, Bethnal Green,

LONDON, E.2, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDENOPIRROL"

Prioridad: Patente británica n.º 32120/70 del 2-7-70

MJ/S

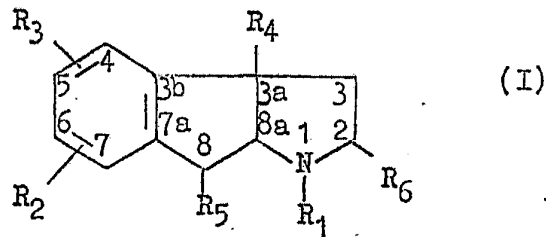
**POOR
QUALITY**



419386 5-00

1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de indenopirrol con actividad biológica y a composiciones que los contienen.

5 Esta invención proporciona derivados de indenopirrol de fórmula general I:



10

donde

15 R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical carbamóilo o dialquilcarbamóilo, un grupo alquilo o alquenilo inferior, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos arilo, hidroxilo, -- oxo o amino sustituido;

20 R_2 y R_3 que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada o un grupo OR_1 ---- u $O.CO/Alq$, donde R_1 tiene el significado dado anteriormente y Alq es alquilo;

25 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferior o fenilo; y

R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

30 y las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. El término inferior en el sentido utilizado aquí en relación con ciertos grupos indica que pueden contener de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

419386

5



1

Como los compuestos de fórmula general I contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico, la invención también incluye todos los posibles diastereoisómeros y enantiómeros de los mismos. Las mezclas racémicas pueden ser resueltas por métodos convencionales. Las sales especialmente útiles de los compuestos de la invención son las sales de adición con ácidos, como las formadas con ácidos minerales, v.g. ácido clorhídrico y sulfúrico y las formadas con ácidos orgánicos, v.g. ácido tartárico y maleico.

5

10

Los compuestos de la invención presentan una marcada actividad analgésica y están desprovistos de acción depresora respiratoria. Además, no se ha podido registrar ningún índice Straub para algunos de los compuestos preferidos ni sus acciones analgésicas son antagonizadas significativamente por la nalorfina. Estas características están asociadas con frecuencia con los analgésicos no narcóticos en el hombre.

15

20

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un derivado de indenopirrol de fórmula general I o una sal del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser formuladas para uso en la forma convencional mediante vehículos o excipientes y agentes formulatorios necesarios y con o sin agentes medicinales suplementarios.

30

La forma más conveniente de administración oral es la de tabletas que pueden estar recubiertas o no, cápsulas o preparaciones líquidas. Los vehículos pueden ser diluyentes inertes como sulfato cálcico o fosfato cálcico

419386



1

y/o agentes desintegrantes como almidón o ácido algírico. El estearato magnésico puede ser utilizado como agente lubricante. Para las formulaciones orales líquidas, se pueden utilizar agentes suspensores como carboximetilcelulosa sódica junto con preservativos y agentes saborizantes o edulcorantes como sacarosa, dextrosa y glicérol.

5

Las inyecciones pueden ser formuladas como soluciones mediante vehículos y agentes fisiológicamente aceptables o como productos secos para su reconstitución antes del empleo.

10

La dosis a la cual se administra el ingrediente activo puede variar entre amplios límites. Una dosis oral adecuada oscila generalmente entre 5 y 500 mg. Para inyección intramuscular o subcutánea una dosis adecuada es de 1 a 100 mg. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas ventajosamente para proporcionar una dosis dentro de estos límites, ya sea en forma de una sola unidad o como varias unidades.

15

20

Los grupos R_1 , R_2 y R_3 pueden estar presentes en los materiales de partida o pueden ser introducidos en cualquier momento adecuado de la síntesis por modificación de otros sustituyentes por métodos normales en química orgánica.

25

Por ejemplo, los compuestos donde uno o los dos radicales R_2 o R_3 es un grupo hidroxilo pueden ser obtenidos a partir de los correspondientes derivados metoxilados, por ejemplo calentando con ácido bromhídrico al 48% en ácido acético o tribromuro de boro en cloruro de metileno. El grupo o grupos hidroxilo, si es necesario, pueden ser con

30

419386



1 vertidos en grupos aciloxi o dialquilcarbamoiloxi por métodos convencionales de acilación o en otros éteres por alquilación, por ejemplo con compuestos R_1 -halógeno, en presencia de un catalizador básico.

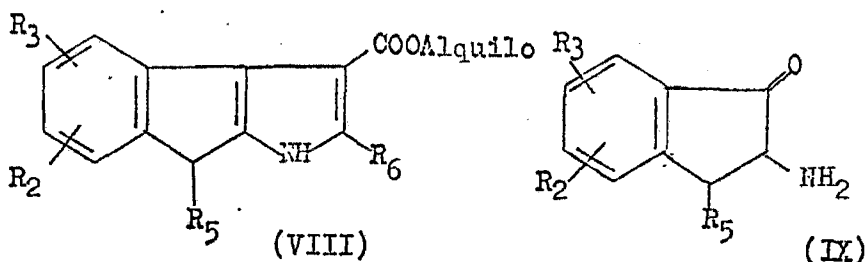
5 Los compuestos de la invención donde R_2 y R_3 son hidrógeno pueden ser obtenidos por las vías de síntesis citadas o a partir del correspondiente compuesto donde R_2 o R_3 es un grupo hidroxil, por reacción con fosfito de dietilo seguido de tratamiento con un metal alcalino en amoníaco
10 líquido.

Los compuestos de la invención donde R_1 es distinto de un átomo de hidrógeno o un grupo carbamoilo o carbamoilo sustituido pueden ser preparados a partir de un compuesto de
15 fórmula I donde R_1 es hidrógeno, por reacciones convencionales de alquilación con compuestos R_1 -halógeno. Para esta condensación se pueden utilizar catalizadores básicos. Análogamente, los compuestos III donde R_1 es distinto de hidrógeno o un grupo carbamoilo o carbamoilo sustituido pueden ser preparados a partir del correspondiente compuesto donde
20 $R_1 = H$, aunque en este caso se emplea preferiblemente una base fuerte como hidruro sódico.

El procedimiento de acuerdo con la invención, especialmente útil para la preparación de compuestos
25 donde R_6 es un grupo alquilo inferior, implica la hidrólisis de un éster de fórmula general VIII para dar el ácido correspondiente con, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, seguido de descarboxilación, por ejemplo por destilación bajo presión reducida y después hidrogenación catalítica sobre un catalizador de metal noble. Los ésteres
30



1 intermedios VIII pueden ser preparados por condensación
 de una aminoindanona de fórmula general IX con un β-esto-
 5 éster, R₆COCH₂COOAlquilo, utilizando métodos conocidos por
 los expertos en la técnica (síntesis de Knorr).



10

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Monohidrato de di-p-toluoil-d-tartrato de 1,2,3,3a,8,8a-hexa-
hidro-5-metoxi-2-metilindeno[2,1-b]pirrol

15

(a) Ester etílico de ácido 5-metoxi-2-metil-1,8-dihidroindano
[2,1-b]pirrol-3-carboxílico

20

Se calienta a reflujo con agitación, durante 6 ho-
 ras, una mezcla de 0,213 g de hidrocioruro de 2-amino-6-me-
 toxi-indan-1-ona, 0,143 g de acetoacetato de etilo y 0,09 g
 de acetato sódico anhidro en 5 ml de isopropanol. El disol-
 vente se separa a vacío y el residuo se cristaliza en cloro-
 formo. El sólido cristalino de color ante pálido, 0,13 g,
 funde a 238-239° (desc.).

25

(b) 1,8-Dihidro-5-metoxi-2-metilindeno[2,1-b]pirrol

30

Se calienta a reflujo con agitación, durante toda
 la noche, una mezcla de 3,0 g de éster etílico de ácido 1,2-
 dihidro-5-metoxi-2-metilindeno[2,1-b]pirrol-3-carboxílico,
 12 g de hidróxido sódico, 60 ml de agua y 60 ml de etanol.
 La suspensión oscura se diluye con 300 ml de agua, se sepa-
 ra por filtración del alquitrén formado y se acidula con

- 7 -
419386



1 ácido clorhídrico concentrado. El ácido precipita en forma
de sólido pardo claro, 1,5 g, p.f. 250° (desc.) (de metanol).
Este ácido (0,5 g) se destila a 250°/0,05 mm de Hg dando una
5 goma roja que cristaliza por trituración con éter de petró-
leo (p.e. 40-60°). Por recristalización en éter de petróleo
(p.e. 80-100°C) se obtienen 0,35 g de cristales microscópi-
cos, p.f. 121-122°.

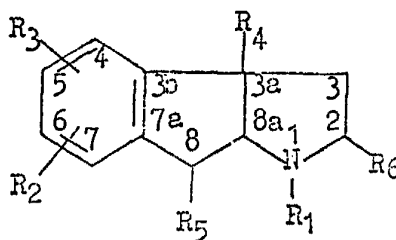
(c) Monohidrato de di-p-toluoil-d-tartrato de 1,2,3,3a,8,8a-
hexahidro-5-metoxi-2-metilindeno[2,1-b]pirrol

10 Una solución de 0,5 g de 1,8-dihidro-5-metoxi-2-me-
tilindeno[2,1-b]pirrol en 60 ml de ácido acético glacial se
hidrogena en presencia de paladio al 10 % en carbón a 90°
hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separan el ca-
15 talizador y el disolvente y el residuo se alcaliniza con hi-
dróxido sódico y se extrae con cloroformo. Los extractos se
cos se evaporan y el aceite residual se convierte en la sal
de di-p-toluoil-d-tartrato, p.f. 145° (desc.).

20 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de
nuevos derivados de indenopirrol de fórmula general



419386



1

donde

5

R_1 es un átomo de hidrógeno o, un radical carbamoilo o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilo o alqueno inferior, cuyos grupos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más grupos arilo, hidroxilo, oxo o amino sustituido;

10

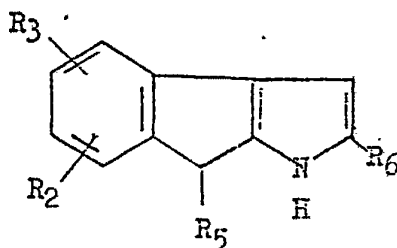
R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada o un grupo OR_1 u $O.CO.Alq$, donde R_1 tiene el significado dado anteriormente y Alq es alquilo;

15

R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo inferior o fenilo; y

R_6 es un grupo alquilo inferior y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en la hidrogenación catalítica de un compuesto de partida de fórmula

20



25

donde R_2 , R_3 , R_5 y R_6 tienen el significado dado anteriormente, con posterior conversión, si se desea, del átomo de hidrógeno del grupo imino en otro grupo R_1 y de los grupos R_2 y R_3 en otros grupos comprendidos dentro del significado dado; aislándose los compuestos si se desea en forma de sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables que posteriormente pueden ser convertidas en otra sal.

30

R₂

419386



1 2. Un procedimiento según la reivindicación 1
para la producción de compuestos en los que R_2 y/o R_3 son
grupos hidroxilo, cuyo procedimiento consiste en calentar el
5 correspondiente compuesto en el que R_2 y/o R_3 son grupos
metoxilo con bromuro de hidrógeno en ácido acético o tri-
fluoruro de boro en cloruro de metileno.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones
1 y 2 para la producción de compuestos en los que R_2 y/o
 R_3 son grupos aciloxi o dialquilarbamoíloxi, cuyo proce-
10 dimiento comprende la acilación o carbamoilación de los
compuestos en los que R_2 y/o R_3 son grupos hidroxilo.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones
1 y 2 para la producción de compuestos en los que R_2 y/o
 R_3 son átomos de hidrógeno, en cuyo procedimiento el corres-
15 pondiente compuesto donde R_2 y/o R_3 son grupos hidroxilo, se
hace reaccionar con fosfito de dietilo, seguido de trata-
miento con un metal alcalino en amoníaco líquido.

5. Un procedimiento según las reivindicaciones
1 a 4 para la preparación de compuestos donde R_1 es dis-
20 tinto de hidrógeno o un grupo carbamoílo o carbamoílo sus-
tituído, que comprende la alquilación de los compuestos
en los que R_1 es hidrógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1
donde los grupos alquilo inferior o alqueno inferior
25 contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

7. Un procedimiento según las reivindicaciones
1 o 2, donde las sales son sales de adición con ácidos.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1
aplicado a la producción de 1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-5-
30 metoxi-2-metilindeno[2,1-b]pirrol.

419386

5



1

9. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDENOPIRROL".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 5 de Octubre de 1973

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30

Rg