



19 ES 11
21
22
NUMERO: 450383
FECHA DE PRESENTACION: 2 ABO. 1976

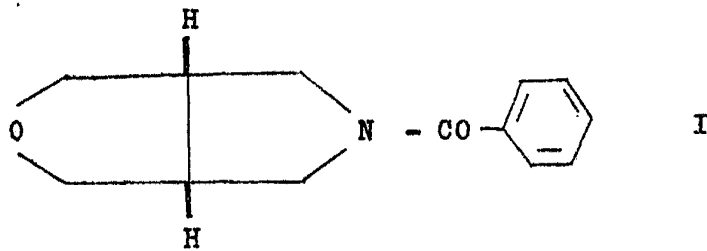
PATENTE DE INVENCION

(10) PATENTE DE INVENCION (11) NUMERO	(12) FECHA	(13) PAIS
(14) FECHA DE PUBLICIDAD	(15) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(16) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(17) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar un derivado de furopirrol.		
(18) SOLICITANTE (S) ICI UNITED STATES INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Wilmington, Delaware 19897, EE.UU. de A.-		
(19) INVENTOR (ES) Alfred David Miller.		
(20) TITULAR (ES)		
(21) REPRESENTANTE D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-		

POOR
QUALITY

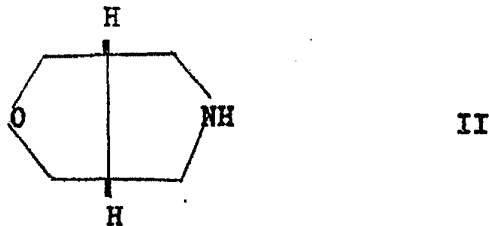
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar un nuevo derivado de furopirrol que posee actividad analgésica.

5. Según la invención se proporciona un procedimiento para preparar el derivado de furopirrol de fórmula:



10.

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

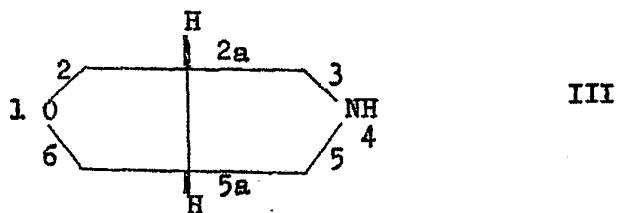


15.

con ácido benzoico o un agente acilante derivado del mismo. Un agente acilante particularmente adecuado es el cloruro de benzoilo o anhídrido benzoico. La reacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo agua o benceno, y puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido sódico o trietilamina. El disolvente y la base pueden ser el mismo compuesto, por ejemplo piridina.

20.

25. En esta memoria, el sistema anular de furopirrol totalmente reducido, se enumera como sigue:



30.

De este modo, el sistema anular básico es $2a\beta$, $5a\beta$

perhidro-2H-furo(3,4-c)-pirrol y por tanto el nombre sistematizado del compuesto de fórmula I es 4-benzoil-2a β , 5a β -perhidro-2H-furo(3,4-c)-pirrol. Debe entenderse que cuando no se establece la configuración de los átomos de hidrógeno 2a y 5a, los mismos se encuentran en la configuración beta, es decir, los anillos furano y pirrol reducidos se fusionan en la relación cis.

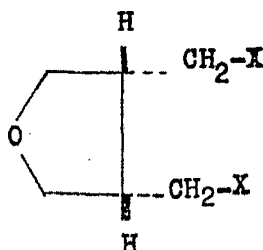
5. El material de partida de fórmula II útil en el procedimiento de la invención, se puede preparar de distintos modos. Así, el 3,4-bis(hidroximetil)furano se puede preparar a partir del correspondiente 3,4-bisacetato bien por hidrólisis con una base o bien por un intercambio de éster. La reducción de este tiol, por ejemplo con níquel en presencia de hidrógeno bajo presión, proporciona el 3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano como una mezcla de los isómeros cis y trans. Estos isómeros se pueden separar en virtud del hecho de que solamente el isómero cis formará un isopropilidencetal. Este cetal se separa del diol trans sin reaccionar, por ejemplo por destilación, y el cetal puro se hidroliza al diol cis puro.

10. Alternativamente, el 3,4-bis(hidroximetil)furano se puede transformar en su isopropilidencetal, y reducirse este compuesto directamente al isopropilidencetal, del cis-3,4-bis-(hidroximetil)tetrahidrofurano puro con hidrógeno y níquel.

15. El diol cis puro preparado por cualquiera de las vías anteriores, se puede hacer reaccionar entonces con un agente de halogenación o con cloruro de metano- o tolueno-p-sulfonilo, en presencia de una base, para producir el compuesto de fórmula III en la forma cis pura:

20.

25.



5.

en la que X es un átomo de halógeno o un radical metanosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi.

10.

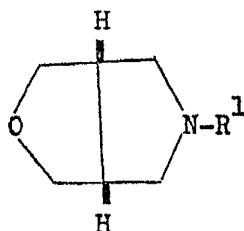
Alternativamente, los isómeros mixtos cis y trans del 3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano se pueden hacer reaccionar como anteriormente se ha descrito, para formar el compuesto de fórmula IV como una mezcla de los isómeros cis y trans.

15.

El compuesto de fórmula IV se hace reaccionar entonces con amoníaco en un autoclave usando etanol como disolvente para formar el compuesto de fórmula II.

20.

Alternativamente, el compuesto de fórmula IV puede hacerse reaccionar con una amina, tal como isopropilamina o bencilamina, para formar el compuesto de fórmula:



25.

en la que R^1 es el radical isopropilo o bencilo. El radical R^1 se reemplaza entonces por hidrógeno bien por reacción con cloroformato de etilo o fenilo, seguido por hidrólisis con una base del derivado etil- o fenil-oxicarbonilo así obtenido, o bien, cuando R^1 es el radical bencilo, por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador, para producir

30.

el compuesto de fórmula II.

5. El compuesto obtenido por el proceso de la invención posee actividad analgésica en animales de sangre caliente, que se puede demostrar, por ejemplo, por la actividad en el ensayo de la presión de la pata inflamada de una rata. Su dosis sub-lethal máxima en las ratas es de 316 mg/kg cuando se dosifica intraperitonealmente y de 1000 mg/kg cuando se dosifica oralmente.

10. El compuesto de fórmula I puede por tanto usarse en forma de una composición farmacéutica en asociación con un diluyente o vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable, en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles, inyectables, o supositorios. La composición puede contener también una o más drogas elegidas entre otros analgésicos, neurolécticos, sedantes y tranquilizantes.

15. Una composición farmacéutica preferida consiste en tabletas y cápsulas que contienen entre 50 y 500 mg de compuesto de fórmula I ó una solución acuosa estéril, conteniendo entre 0,5 y 2 % p/p de compuesto de fórmula I.

20. La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos, en los cuales los ejemplos 1-12 describen la preparación de los materiales de partida.

25. EJEMPLO 1

30. Se colocan 2200 ml de metanol en un matríz de tres cuellos, de 5 litros de capacidad, y se añaden en pequeñas porciones 3 g de sodio. El matríz está equipado con un agitador mecánico, una columna Vigreux de 20,3 cm conectada con una cabeza de destilación y un condensador. Una vez disuelto

completamente el sodio, se añaden 1374 g (6,48 moles) de 3,4-bis-(acetoximetil)furano. La mezcla de reacción se calienta a 60°C y el acetato de metilo se destila a medida que se forma. Se necesitan menos de dos horas para separar todo el acetato de metilo. Por último, se destila el metanol en exceso y en el matríz permanece el 3,4-bis(hidroximetil)furano. Se emplea la cromatografía gas-líquido para monitorizar la reacción y determinar la pureza del producto.

EJEMPLO 2

5. Se coloca 1 kg (4,71 moles) de 3,4-bis(acetoximetil)-furano en un matríz de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador, y embudo de goteo. Se añade lentamente, a través del embudo de goteo, una solución de 500 g (12,5 moles) de hidróxido sódico en 1500 ml de agua. Después de 1 hora, la reacción llega a ser exotérmica y la temperatura sube a 74°C. La hidrólisis fué seguida por una cromatografía gas-líquido (columna de 60 cm, Carbowax 20M, temperatura 190°C). La mezcla de reacción se enfría luego (baño de hielo-agua) a temperatura ambiente y el producto se extracta con éter dietílico. Después de cinco extracciones (tres litros de éter dietílico cada vez), la mezcla de reacción se concentra (hasta que comienza a precipitar las sales) y se extracta en un extractor continuo. El análisis cromatográfico gas-líquido indica que la hidrólisis fué cuantitativa.

EJEMPLO 3

10. Se hidrogena 3,4-bis(hidroximetil)furano a una mezcla de cis y trans-3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano (aproximadamente 1:1) bajo las siguientes condiciones:
15. Temperatura: 120°C
- 20.
- 25.
- 30.

Tiempo: 3 horas

Presión (H₂): 78-82 atmósferas

Una carga típica:

Diol = 800 g

5. Ni Standard (23 %) = 160 g.

Etanol = 1300 ml.

10. El término de la reacción se determina por análisis cromatográfico gas-líquido (columna Carbowax 20M de 60 cm a 235°C). Después de completarse la reacción, el catalizador se filtra y se separa el etanol bajo presión reducida.

EJEMPLO 4

15. Se colocan 1082 g (8,16 moles) del diol preparado en el ejemplo 3 y 1270 g de 2,2-dimetoxipropano (50 % de exceso) en un matraz de tres cuellos equipado con termómetro, agitador mecánico y condensador, y a continuación se añade 1 g de monohidrato de ácido tolueno-p-sulfónico. Tan pronto como se añade el ácido, la solución se convierte en clara y la temperatura desciende a 16°C. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas y se añade entonces a la mezcla de reacción hidróxido sódico metanólico para alcalinizarla ligeramente, es decir, a un pH de 8 a 9 aproximadamente. El término de la reacción se determina por cromatografía gas-líquido.

20. Después de la neutralización, el dimetoxipropano en exceso se evapora bajo presión reducida y el isopropilidencetal de cis-3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano destila a 25. 55-62°C/0,45-0,50 mm. El trans-3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano permanece como residuo del calderín o puede ser destilado.

EJEMPLO 5

30. Se hidrolizan 800 g (,465 moles) del cetal preparado

5. en el ejemplo 4 con 1,5 g de monohidrato de ácido tolueno-*p*-sulfónico y 200 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 0,5-1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la hidrólisis se sigue por cromatografía gas-líquido. La mezcla de reacción se neutraliza entonces con hidróxido sódico acuoso (2 g/50 ml de agua) para alcalinizar ligeramente la mezcla de reacción, es decir, a un pH de 8 a 9 aproximadamente.

10. Después de evaporar el agua y acetona, el *cis*-3,4-bis(hidroxiometil)tetrahidrofurano se destila a presión reducida de 0,1 mm, a 120°C.

EJEMPLO 6

15. En un vaso de precipitados se colocan 640 g (5 moles) de 3,4-bis(hidroxiometil)furano y 1.560 g (15 moles) de 2,2-dimetoxipropano y se mezcla con un agitador magnético. Después del mezclado, se añade 2 g de monohidrato de ácido tolueno-*p*-sulfónico. Instantáneamente la mezcla de reacción se hace clara y la temperatura desciende desde 21 a 16°C. El análisis cromatográfico gas-líquido indica el término de la reacción. Inmediatamente, se elimina el metanol y el dimetoxipropano en exceso en un evaporador rotativo bajo vacío a una temperatura del baño de 40-45°C y se obtiene el isopropilidencetal de 3,4-bis(hidroxiometil)furano.

20. El cetal es muy inestable en estado sólido y es necesario disolverlo en benceno inmediatamente después de la separación del metanol y del dimetoxipropano en exceso.

EJEMPLO 7

30. El cetal del ejemplo 6 se disuelve en 1700 ml de benceno y se coloca en un autoclave de 4 litros. Se añaden 225 g de catalizador de níquel standard (23 % de níquel) en 300 ml de benceno y 1 g de metóxido sódico y el cetal se hidrogena .

5. 125°C y 75 atmósferas (H₂) durante 4,5 horas. Después de completarse la hidrogenación, el catalizador se filtra y se destila la mayor parte del benceno. El isopropilidencetal de cis-3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano se caracteriza por cromatografía gas-líquido y sin otra purificación se hidroliza al diol cis, por el método del ejemplo 5.

EJEMPLO 8

10. A un matríz de tres cuellos equipado con termómetro condensador de reflujo, agitador mecánico y embudo de goteo, se añaden 528,64 g (4 moles) del diol cis, preparado en el ejemplo 5 ó 7, y 500 ml de piridina y la mezcla se enfría a 0-5°C. A través del embudo de goteo se añade lentamente una solución de 1.557 g (8 moles) de cloruro de tolueno-p-sulfonilo en 1.300 ml de piridina. La temperatura, durante la adición, se mantiene por debajo de 10°C. Después de la adición
15. del cloruro de tolueno-p-sulfonilo, la mezcla de reacción se agita durante 2-3 horas y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche.

20. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y se agita durante 30 minutos, tras lo cual se decanta la capa acuosa. El producto se purifica adicionalmente por lavado con agua destilada para dar cis-3,4-bis(tolueno-p-sulfoniloximetil)tetrahidrofurano.

EJEMPLO 9

25. En un matríz de tres cuellos equipado con un termómetro, condensador de reflujo, agitador mecánico y embudo de goteo, se colocan 323 g (2,45 moles) de una mezcla cis/trans de 3,4-bis(hidroximetil)tetrahidrofurano y 350 ml de piridina y la mezcla se enfría a 0-5°C. A través del embudo de goteo se
30. añade lentamente una solución de 953 g (4,89 moles) de cloruro

5. de tolueno-p-sulfonilo (98 %) en 700 ml de piridina. Después de la adición del cloruro de tolueno-p-sulfonilo, la mezcla de reacción se agita durante 2-3 horas y se deja reposar entonces a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua con rápida agitación. Después de agitar durante 30 minutos, el producto es un sólido y se decanta la capa acuosa. El producto, una mezcla cis/trans de 3,4-bis-(tolueno-p-sulfoniloximetil)tetrahidrofurano, se lava muchas veces con agua y se seca.

10. EJEMPLO 10

15. En un matríz de tres cuellos equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo, se colocan 484,5 g (1,1 moles) de cis-3,4-bis(tolueno-p-sulfoniloximetil)-tetrahidrofurano, 353,6 g (3,3 moles) de bencilamina y 500 ml de dietilenglicoldimetiléter. La mezcla se calienta a 140°C, en cuyo punto la reacción llega a ser bastante vigorosa. Se elimina el manto de calefacción y la mezcla de reacción se enfría con agua fría hasta que desaparece la reacción vigorosa. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a 20. 160°C durante 2,5 horas. La mezcla se enfría luego a 30-40°C y se añade con agitación una solución metanólica de hidróxido sódico (88 g de NaOH en 600 ml de CH₃OH). En el caso de que la mezcla de reacción llegue a ser demasiado viscosa cuando se enfría a 30-40°C, se debería añadir metanol (100 a 200 ml) 25. antes de la adición del hidróxido sódico.

30. Después de agitar durante 0,5 horas, el tolueno-p-sulfonato de sodio se filtra y se lava con éter etílico/metanol (95:5). El filtrado y los lavados de éter/metanol se combinan y se evaporan los disolventes orgánicos bajo presión reducida. Durante la evaporación de los disolventes, se precipita

más sal sódica que se filtra y se lava con éter/metanol. Los disolventes de los filtrados combinados se evaporan y el producto, 4-bencilperhidro-2H-furo(3,4-c)pirrol, se destilan a 95-105°C/0,15 mm.

5. La sal hidrocioruro, se forma disolviendo el producto en éter y pasando gas HCl anhidro. La sal hidrocioruro del producto tiene un punto de fusión de 182 - 183°C.

EJEMPLO 11

10. En un autoclave de 4 litros se colocan 502 g (2,47 moles) de 4-bencilperhidro-2H-furo(3,4-c)pirrol, 30 g de 10 g de paladio sobre carbón y 675 ml de etanol absoluto. Se añade hidrógeno y la mezcla se calienta a 70-75°C durante 4 horas a 4,75 atmósferas. La reacción se monitoriza por la absorción de hidrógeno y por análisis cromatográfico gas-líquido. El catalizador se filtra sobre tierra de diatomeas y el etanol se evapora a presión atmosférica. El producto, perhidro-2H-furo(3,4-c)pirrol, un líquido incoloro claro, destila a 182 - 188°C.
- 15.

EJEMPLO 12

20. En un autoclave de 4 litros, se calientan a 150°C, durante 2 horas, a 40 atmósferas, 190 g de cis-3,4-bis(tolueno-p-sulfoniloximetil)tetrahidrofurano y 100 g de amoniaco líquido en 1 litro de etanol absoluto. La mezcla de reacción se enfría, se trata con una solución metanólica de hidróxido sódico (34,5 g de NaOH en 200 ml CH₃OH), se filtra y el sólido se lava con éter dietílico. Se combinan el filtrado y los lavados etéreos y los disolventes se evaporan a presión atmosférica. El tolueno-p-sulfonato de sodio adicional, se precipita cuando se destila la mayor parte de los disolventes, se separa por filtración y se continua la evaporación. El pro-
- 25.
- 30.

ducto, perhidro-2H-furo(3,4-c)pirrol, se destila a presión atmosférica, a 182 - 188°C. La sal hidrocioruro se puede separar pasando gas HCl a través de una solución etérea de la base.

5.

EJEMPLO 13

Se añaden lentamente 14,06 g (0,1 moles) de cloruro de benzoilo a una mezcla de 11,3 g (0,1 moles) de perhidro-2H-furo(3,4-c)pirrol e hidróxido sódico (10 g en 300 ml de agua) a 10°C. Después de la adición del cloruro de benzoilo, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2-3 horas y el producto se extrae con éter dietílico (4 x 200 ml). La separación del éter proporciona el 4-benzoilperhidro-2H-furo(3,4-c)-pirrol como un líquido viscoso claro que solidifica tras el reposo. El producto se cristaliza en éter dietílico y tiene un punto de fusión de 47-48°C.

10.

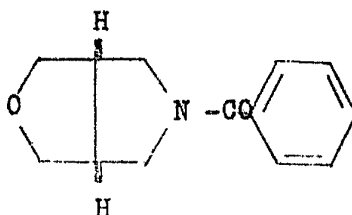
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar un derivado de furpirrol, de fórmula:

20.



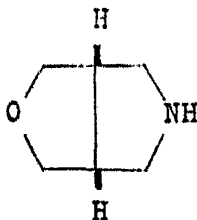
I

25.

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto

30.

de fórmula:



II

5.

con ácido benzoico o un agente acilante derivado del mismo.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente acilante es cloruro de benzilo o anhídrido benzoico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en un diluyente o disolvente y en presencia de una base.

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el diluyente o disolvente es agua o benceno y la base es hidróxido sódico o trietilamina.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en piridina.

20.

6.- Procedimiento para preparar un derivado de furpirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 AGO. 1976

25.

ICI UNITED STATES INC.--

GOMEZ ACEBS Y HODET

D.º.º. Firmador L. Gasta Fernández