



-2 JUN. 1978
CONCEDIDA

NUMERO 464377
FECHA DE PRESENTACION
A 1

Case VIR.3 Sgr/AC
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
2/55466	18 Noviembre 1976	Bélgica

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-(1'-BENCIL-2'-PIRRIL)-2-DISEC. BUTILAMINO-ETANOL"

71 SOLICITANTE (S)
ETABLISSEMENT VIRIDIS

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
9490 VADUZ (Liechtenstein)

72 INVENTOR (ES)
Franco CONTI

73 TITULAR (ES)
ETABLISSEMENT VIRIDIS

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

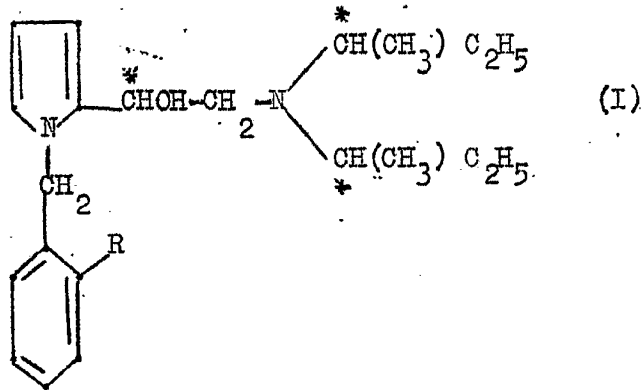
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

MEMORIA DESCRIPTIVA

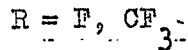
El presente invento se refiere a nuevos estereoisomeros de 1-(1'-bencil-2'-pirril)-2-disec-butilamino-etanol que tienen la fórmula

5.



10.

en donde

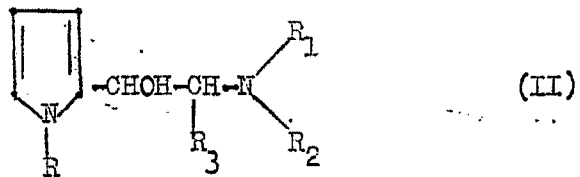


15.

así como a sus sales terapéuticamente aceptables y a las composiciones farmacéuticas dotadas de actividad analgésica que los contienen como principio activo.

La patente estadounidense 3.629.435 describen una clase de compuestos analgésicos de la fórmula

20.



en donde

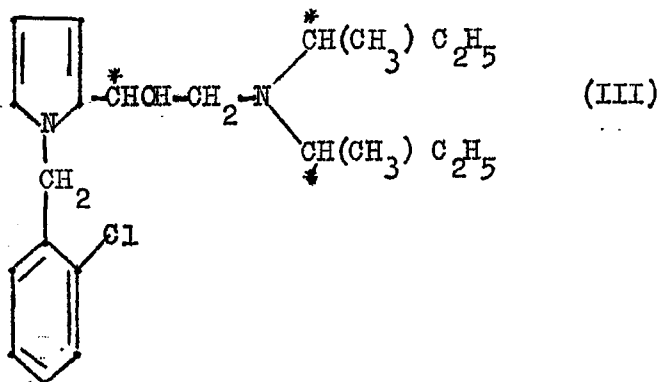
25.

R puede ser un radical bencílico simple o substituido.

Si bien en esta patente R se ha definido en forma bastante amplia, actualmente solo se han pre-

parado unos pocos derivados bencílicos substituidos y concretamente solo derivados orto-clorobencílicos entre los que se encuentra el 1-[1'-(o.clorobencil)-2'-pirril]-2-disec-butilamino-etanol de la fórmula

5.



10.

Este compuesto se indicó como el compuesto mas activo dentro de la clase de amino-etanoles y se puso a continuación en el mercado como un valioso analgésico bajo la denominación común de "Viminolo" (W.H.O. Chronicle 1970, N.3, lista 25).

15.

20.

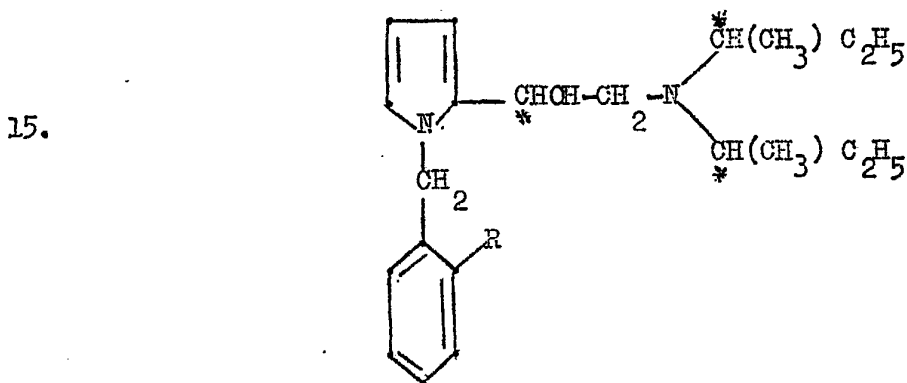
Según la patente U.S.A. 3.629.435, los compuestos (II) y por tanto el compuesto (III) se preparan reduciendo los compuestos ceto-correspondientes y se obtienen como una mezcla de estereoisómeros. A pesar de los muchos intentos realizados para resolver dichas mezclas racémicas de estereoisómeros, mezclas mas o menos complejas dependiendo del número de centros de asimetría presentes en la molécula, ha sido imposible encontrar hasta ahora un procedimiento de este tipo de resolución. La patente U.S.A. 3.857.857, describe un método para sintetizar directamente cada uno de los isómeros ópticos del compuesto 1-[1'-(o.clorobencil)-2'-pirril]-2-disec.bu-

25.

tilamino-etanol (III); con este método se prepararon cuatro isómeros en pureza óptica y se determinó su actividad analgésica.

5. A partir de esta determinación resultó que uno de los cuatro isómeros, identificado en la patente U.S.A. como el compuesto "R₂", es mucho mas activo que los otros isómeros y que el compuesto racémico correspondiente "Viminolo".

10. Ahora se han preparado, y constituye un objeto del presente invento, dos estereoisómeros, con pureza óptica, que nunca se prepararon anteriormente, ni aún como una mezcla racémica, y que tienen la fórmula



en donde R = F o CF₃.

25. Estos nuevos compuestos han demostrado muy sorprendentemente una actividad analgésica muy superior a la del Viminolo y también superior que la del compuesto "R₂", considerado hasta ahora como el mejor compuesto de la clase.

Además la mayor actividad no está acompañada, como es usual, por una superior toxicidad, sino que, por el contrario, los nuevos compuestos tienen una toxicidad

dad reducida tanto en comparación con el Viminoilo y con el compuesto "R".
2

Lo anterior confiere a los nuevos compuestos índices terapéuticos que son excepcionales en el campo de los productos analgésicos.

Los nuevos compuestos se han preparado siguiendo un método de síntesis directa análogo al descrito en la patente U.S.A. 3.857.857 para el derivado o. cloro-bencílico.

El procedimiento comprende las etapas esenciales siguientes:

1. Preparación de R,R (-)disec.butilamino.

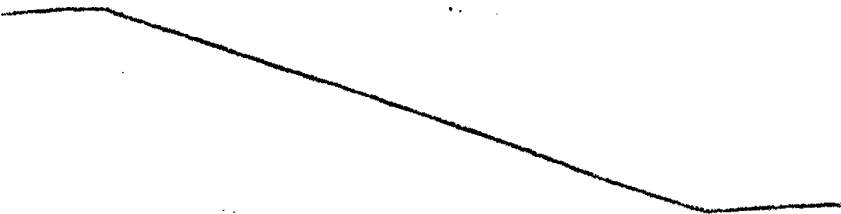
El (-)-sec.butilamino se separa de la sec-butilamina racémica por medio de ácido tartárico I(+), según Thomé-Ber. 1903, 36, 582.

Se hace reaccionar la (-) sec.butilamina con un derivado sec.butílico racémico de la fórmula $X-CH(CH_3)C_2H_5$ en donde X es, de preferencia, Br o Cl, en presencia de un disolvente orgánico polar.

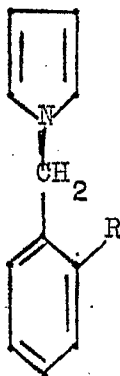
La separación de bromhidrato o clorhidrato de R,R (-)disec.-butilamina se lleva a cabo mediante cristalización fraccionada a partir de acetona o etanol.

2. Preparación del derivado cloroglicil-pirrol.

Se hace reaccionar un bencil-pirrol de la fórmula



5.



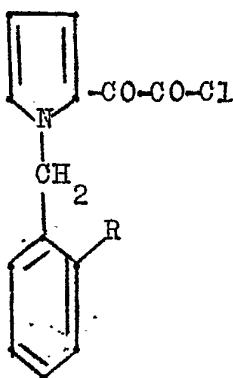
en donde R = F, CF₃,

10.

con cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente orgánico anhidro inerte, a una temperatura de -15°C, bajo agitación.

Se obtiene el compuesto de la fórmula

15.



20.

en donde

R tiene el significado antes indicado.

3. Préparation de la pyrrol-glioxil-amida.

25.

Se hace reaccionar el derivado de glioxil-pirriilo obtenido en la etapa precedente con R,R(-)disec. butil-amina o una sal de adición de ácido respectiva, en presencia de una substancia básica apropiada para bloquear el ácido halogenhídrico formado y de un

disolvente orgánico inerte, a una temperatura inferior a 0°C.

Preparación del derivado amino-pirril-etanólico.

5. Se reduce la N,N-disec.butil-1 (o. R-bencil)-2-pirril-glioxil-amina así obtenida por medio de un hidruro metálico u organometálico, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre 20° y la temperatura de reflujo.

10. Se obtiene 1-[1'-(o. R-bencil)-2'-pirril]-2-disec.butil-amino-(1R + 1S)etanol.

15. Se hace reaccionar la mezcla obtenida de los dos diastereoisómeros con ácido p-hidroxibenzoico y se separan los dos p-hidroxibenzoatos mediante cristalización fraccionada a partir de un disolvente orgánico polar, de preferencia a partir de acetona.

20. Con la repetición de la cristalización en acetona se obtienen los dos diastereoisómeros prácticamente con una pureza óptica del 100%. Si bien ha sido imposible hasta el presente establecer cual de los dos isómeros tiene la configuración (R) y cual la configuración (S) se han aislado no obstante los dos isómeros y se han identificado por completo.

25. Solo uno de dichos isómeros, que se identificará a continuación, que precipita mediante enfriamiento de la solución en acetona hirviente la mezcla de diastereoisómeros, constituyendo en la base del presente invento la configuración de espacio absoluto de los átomos de carbono asimétricos indicados con un asterisco en la fórmula (I), se define según JUPAC Tentative Rules para

La Nomenclatura de la Química Orgánica 1970, 35, 2849-286 7.

La configuración absoluta de la disec.butilamina se basa en la configuración absoluta de la sec.butilamina (Véase A. Kjaer, S.E. Hausen, Acta Chemica Scandinavia

5. 1957, II - 1898).

Los isómeros comprendidos en la fórmula

1-[1'-(o.R-bencil)-2'-pirril]-2-disec.butilamina (1R + 1S) etanol, que han demostrado una actividad analgésica sorprendente y que constituyen por tanto el objeto del presente invento, se identifican a continuación de forma inequívoca a través de sus características físicas.

10. A - 1-[1'-(o.fluorobencil)-2'-pirril]-2-di(R,R)-sec.butil-

aminoetanol

punto de fusión del p-hidroxibenzoato = 144°-145°C.

15. $-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 1%) = $-31^\circ \pm 3^\circ$

$-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 2%) = $-29^\circ \pm 3^\circ$

$-\alpha_{436}^{20}$ (en metanol c = 1%) = $-59^\circ \pm 3^\circ$

$-\alpha_{436}^{20}$ (en metanol c = 2%) = $-58^\circ \pm 3^\circ$

B - 1-[1'-(o.trifluorometilbencil)-2'-pirril]-2-di(R,R)-

20. sec.butil-aminoetanol

punto de fusión del p-hidroxibenzoato = 148° - 150°C.

$-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 1%) = $-27^\circ \pm 3^\circ$

$-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 2%) = $-26^\circ \pm 3^\circ$

$-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 1%) = $-50^\circ \pm 3^\circ$

25. $-\alpha_D^{20}$ (en metanol c = 2%) = $-48^\circ \pm 3^\circ$

La actividad analgésica (DE_{50}) de los compuestos A y B se ha determinado con la prueba de la plancha caliente sobre el ratón (N.B. Eddy y col. J. Pharmacol. 98, 121, 1950) y con la prueba de golpear la cola de ratas

(D'Amour and Smith - J. Pharmacol. 1941, 72, 74); los valores obtenidos se recogen en la tabla siguiente y se comparan con los valores expuestos bajo idénticas condiciones para los compuestos Viminolo y "R₂" (Pharmacological Research Communications 8, 111 (1976)).

Los valores de toxicidad aguda (DL₅₀ se han determinado con el método de Lichtfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. 1949), 96, 99) tanto para los nuevos compuestos de conformidad con el invento como para los compuestos Viminolo y "R₂".

Compuesto	DE ₅₀ mg/kg plancha ca- liente s.c.	DE ₅₀ mg/kg Golpes en la cola s.c.	DL ₅₀ mg/kg i.p.	T.I.
A	0,65	0,44	384	872
B	0,60	0,38	358	942
R ₂	1,15	0,71	230	324
Viminolo		12,5	167	13,36

A partir de los datos anteriores resulta evidente que la actividad analgésica de los nuevos compuestos A y B es aproximadamente equivalente y resulta aproximadamente el doble que la del compuesto "R₂" que a su vez resultó sorprendentemente mas activo que el Viminolo.

Resulta también evidente que la DL₅₀ es muy superior para los nuevos compuestos, o sea, éstos son mucho menos tóxicos que el compuesto "R₂" y que el "viminolo". La superioridad de los nuevos compuestos es todavía mas evidente a partir de los índices terapéu-

ticos que se han calculado como una relación DI_{50}/DE_{50} tomando como el valor DE_{50} el obtenido mediante la prueba de golpes en la cola.

5. Los nuevos compuestos de conformidad con el invento pueden administrarse además de per os, también mediante inyección, lo que es útil para el tratamiento de una serie de enfermedades que no pueden tratarse satisfactoriamente con analgésicos administrados per os y por tanto absorberse lentamente por el organismo. Con
10. el fin de ilustrar con mayor claridad el procedimiento del invento para la preparación de los nuevos compuestos se ofrece un ejemplo de realización práctica.

EJEMPLO 1.

15. a - Se separa la R (-) sec.butilamina de la sec.butilamina racémica con ácido tartárico L(+) según Thomé-Ber. (1903), 36, 852.
20. La R(-)sec.butilamina así obtenida se disuelve en etanol absoluto, se adiciona a la solución (R+S)-2-bromo-butano en exceso y luego se somete a reflujo durante unas 60 horas.
- Después de este tiempo se filtra en caliente la solución, se enfría el filtrado y luego se mantiene a $-15^{\circ}C$ durante unas 48 horas.
25. Se separa el clorhidrato de R,R(-)disec.butilamina mediante filtración y luego se purifica mediante cristalizaciones sucesivas en acetona.
- b - Una solución de cloruro de oxalilo en pentano anhidro se introduce en un matraz equipado con agitador, termómetro, refrigerante de reflujo y tubo para

el burbujeo de nitrógeno; se enfría la solución a -15°C mientras se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno.

5. Luego se instila en el matraz, bajo agitación, una solución de 1-(o.fluorobencil)-pirrol en pentano anhidro.

La relación entre los reactivos es de alrededor de 1,5 moles de cloruro de oxalilo por 1 mol de 1-(o.fluorobencil)-pirrol.

10. Se mantiene la temperatura a -15°C durante unos pocos minutos después de completarse la adición del 1-(o.fluorobencil)-pirrol.

Luego se eleva lentamente la temperatura a 40°C bajo ligero vacío y bajo corriente de nitrógeno para separar por completo el cloruro de oxalilo en exceso y el disolvente.

- 15.

Precipita el cloruro de ácido 1-(o.fluorobencil)-2-pirrol-glioxílico.

c - Se disuelven 26,5 gramos de cloruro de ácido 1-(o.fluo-

20. bencil)-2-pirrol-glioxílico en 200 cc de cloroformo y la solución así obtenida, enfriada a -15°C , se instila en una solución de 21 g de bromhidrato de R,R(-)-disec. butilamina y 21 g de trietilamina en 200 cc de cloroformo.

25. La mezcla reaccional se calienta lentamente hasta 50°C , se mantiene bajo agitación durante 1 hora y luego se enfría y lava sucesivamente con agua, carbonato sódico y nuevamente con agua.

Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato

sódico y luego se evapora hasta sequedad.

El residuo está constituido por (-)N,N-disec. butilamida bruta de ácido 1-(o.fluorobencil)-2-pirril-glioxílico.

5. d - Se disuelve la (-)N,N-disec. butilamina de ácido 1-(o.fluorobencil)-2-pirril-glioxílico obtenido como un producto impuro en la etapa (c), en 300 cc de tolueno anhidro y se introduce a gotas la solución obtenida, bajo agitación, en una solución en tolueno de LiAlH_4 tetrahidrofurano. La cantidad del LiAlH_4 es de aproximadamente el 30% molar en exceso sobre la amida.
10. La mezcla reaccional se mantiene a 25-30°C hasta que se ha completado la adición de los reactivos y luego se somete a reflujo durante 1 hora.
15. Después de este tiempo se enfría la mezcla se descompone el hidruro en exceso con agua y se elimina mediante evaporación el NaOH (V.M. Micovic y M.C.J. Mihailovic, J. Org. Chem. 1953, 1190) y el disolvente.
20. Se obtienen 24,5 gramos de un residuo oleoso que se disuelven en 200 cc de metil-etil-cetona y luego se trata con una solución de ácido p.hidroxi-benzoico (14 g) en metil-etil-cetona (50 cc).
25. Se deja reposar la mezcla durante una noche y se filtra el precipitado formado con bomba de vacío de agua. Se obtienen 29,5 gramos de 1-[1'-(o.fluorobencil)-2'-pirril]-2-di(R,R)-sec. butilamino (1R+1S) etanol p.hidroxibenzoato (punto de fusión = 128-142°C con descomposición).

- Se disuelve la mezcla de diastereoisómeros así obtenida en un fuerte exceso de etanol hirviendo bajo agitación. Mediante enfriamiento a la temperatura del ambiente de la solución acetónica precipita un producto cristalino mucho más rico en uno de los dos diastereoisómeros, o sea el isómero indicado con (A) en la descripción.
5. Con la cristalización por tres veces del precipitado, mediante enfriamiento de la solución acetónica hirviendo, se obtiene el compuesto (A) bajo la forma de p-hidroxibenzoato totalmente puro con un punto de fusión 144-145°C.
10. En la descripción que precede se ha expuesto el poder giratorio específico del compuesto (A), con diferentes luces polarizadas y a diversas concentraciones.
15. El procedimiento anteriormente descrito se ha repetido de forma idéntica utilizando como compuesto de partida en la etapa (b) 1-(o.trifluorometilbencil)-pirrol en vez de 1-(o.fluorobencil)-pirrol.
20. Al término del procedimiento, después de varias cristalizaciones en acetona se obtiene un solo isómero ópticamente puro a partir de la mezcla de diastereoisómeros de la fórmula 1-[1'-(o.trifluorometil-bencil)-2'-pirril]-2-di(R,R)sec.butilamino-etanol.
25. Este compuesto puro, cuyo punto de fusión como p-hidroxibenzoato es de 148^o-150^oC, se ha identificado con (B) en la descripción precedente y se identifica de forma inequívoca mediante el poder giratorio específico con diferentes luces polarizadas y con diversas concentra-

ciones.

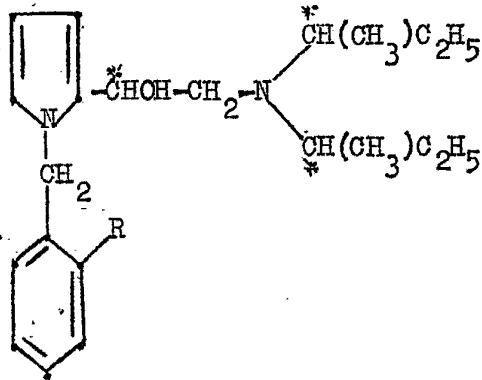
= . =

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

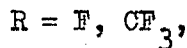
1. Procedimiento para la preparación de estereoisómeros de 1-(1'-bencil-2'-pirril)-2-disec. butilamino-etanol, esencialmente puros y con actividad analgésica de la fórmula general

10.



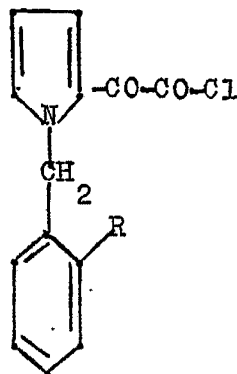
15.

en donde

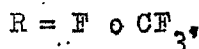


20. caracterizado porque en una primera fase del proceso se hace reaccionar un derivado cloro-glioxil-pirrónico de la fórmula

25.



en donde



- con R,R(-)disec.butilamina o una sal de adición de ácido respectiva, en una segunda fase, se reduce el producto obtenido mediante un hidruro metálico u organometálico y se separa finalmente la mezcla de los dos diastereoisómeros de la fórmula 1-[1'(o.R-bencil)-2-pirril]-2-disec.butilamino (1R+1S) etanol obtenida antes, en los dos componentes puros mediante cristalización fraccionada en acetona de los p-hidroxibenzoatos correspondiente, precipitando el isómero activo mediante enfriamiento a la temperatura del ambiente de la solución en acetona hirviente.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la primera fase del proceso la reacción citada entre el derivado cloroglicoxil-pirrílico y la R,R(-)-disec.butilamina, o una sal de adición de ácido respectiva, se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura inferior a 0°C, en presencia de una sustancia apropiada para bloquear el ácido halogenhídrico formado.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción citada de la N,N-disec.butil-1-(o.R-bencil)-2-pirril-glicoxilamida formada en la primera fase del proceso se lleva a cabo con $LiAlH_4$ tetrahidropurano.

4. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque finalmente se separan los dos diastereoisómeros de 1-[1'-o.R-bencil)-2'-pirril]-2-disec.butilamino (1R + 1S) etanol mediante cris-

bes

talización de p.hidroxibenzoatos en acetona, precipitando el isómero activo mediante enfriamiento de una solución de los dos diastereoisómeros en acetona hirviente.

5. Procedimiento para la preparación de este-
reoisómeros de 1-(1'-bencil-2'-pirril)-2-disecc.butilamino-
-etanol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Noviembre 1977

p. a.



b

