

NO 1.958

Expediente núm. **243628**



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** Invención por 20 años, en España

a favor de

C I L A G Sociéte Anonyme, de nacionalidad

suiza domiciliado en Schaffhouse (Suiza).

calle de Hochstrasse núm. 209.

por:

« Procedimiento para la obtención de nuevas dionas pirroli-
dónicas »

Nº 9455

Agente Sr. Fernández Candelas.

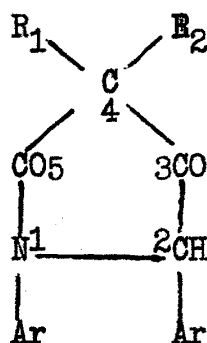


243628

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
de una Patente de Invención a nombre de:
C I L A G S o c i é t é A n o n y m é , de nacionalidad
suiza, domiciliada en S C H A F F H O U S E , H o c h -
s t r a s s e , 2 0 9 , (S u i z a) ; p o r : " P R O C E D I M I E N -
T O P A R A L A O B T E N C I O N D E N U E V A S D I O N A S P I -
R R O L I D I N I C A S " . -

...

El objeto del invento es un procedimiento para la
obtención de nuevas pirrolidin-dionas de la fórmula gene-
ral



10 en que Ar representa radicales arílicos, R_1 y R_2 hidrógenos
radicales alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocí-
clicos, pudiendo estos radicales, caso de que sean alquilos
o aralquilos, estar interrumpidos una o varias veces por



hetero-grupos o cerrarse dado el caso, en el anillo por inter-
medio de un heterogrupo.

15 Las nuevas pirrolidin-dionas de la fórmula I son
excelentes analgésicos, actúan impidiendo la inflamación y
reducen la fiebre. Algunas de ellas actuan también como anti-
convulsivos.

20 Ciertamente que se han preparado ya 4,4-dialquil-3,5-
dioxipirrolidinas que actúan como anticonvulsivos (véase paten-
te alemana N° 695.330). Las dioxipirrolidinas preparables se-
gún la patente citada se diferencian, sin embargo, de las pi-
rrolidin-dionas aquí nuevamente descritas por el hecho de que
no están sustituidas en posición 1 y 2. Su fuerza antinflama-
25 toria es muy insignificante respecto a las nuevas sustancias.

En la patente norteamericana N° 2.654.764 se ha des-
crito también la 4-etil-4-(2-etoxietyl)-3,5-dioxipirrolidina.
Ciertamente que esta combinación posee cierto poder sedativo,
pero solo una pequeña acción antiinflamatoria.

30 En J.Am.Chem.Soc. 72, 4447 (1950) se ha descrito
la 1,4-difenil-2-benzil-pirrolidín-diona-(3,5) y en J.Am.Chem.
Soc. 72, 1236 (1950) se ha descrito la 1-benzil-4-fenil-pirro-
lidín-3,5-diona. En Acta Pharmacol.et Toxicol.11, 103-110 (1955)
se ha descrito a título de ejemplo la 1,4-difenil- y la 1,4-
35 difenil-2-etil-pirrolidin-3,5-diona. Estas combinaciones se
han estudiado comparándolas con la 1,2-difenil-4-n-butyl-pira-
zolidín-3,5-diona respecto a su capacidad para agotar la expul-
sión adrenérgica del ácido ascorbínico. Algunos experimentos
han demostrado que estas sustancias no ejercen prácticamente
40 acción antiinflamatoria.

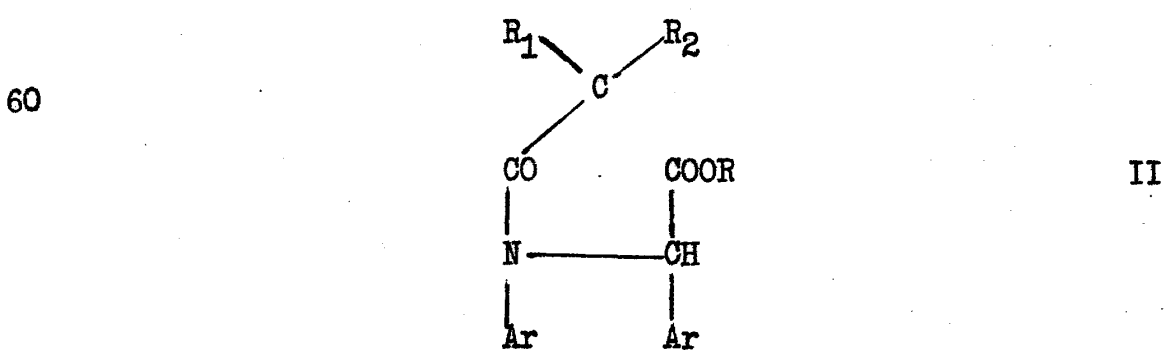


243628

Tanto más sorprendente era el descubrir que las pirrolidin-3,5-dionas de la fórmula al principio mencionada constituyen analgésicos y antiflogísticos eficaces.

45 Las nuevas pirrolidin-dionas pueden estar sustituidas de diversos modos, como ya se ha indicado. Los radicales arílicos existentes en posición 1 y 2 pueden estar no sustituidos o también pueden contener grupos oxi, alcoxi, alquilo, mercapto, alquilmercapto, carboxi, carbalcoxi o carbamido. El átomo de carbono 4 puede estar sustituido una o dos veces. Los radicales R₁ y R₂ pueden estar
50 constituidos por radicales alquilo, alquenilo, alquinilo sencillos o por radicales aralquílicos. Sin embargo pueden también contener heterogrupos, por ejemplo átomos de oxígeno, átomos de azufre, grupos NH- o N-alquilo, etc.

55 Las nuevas pirrolidin-dionas, pueden prepararse por métodos conocidos. Pueden por ejemplo, obtenerse tratando con medios que cierran el anillo, una sustancia de la fórmula



65 Como medios para cerrar el anillo pueden emplearse, por ejemplo: alcoholatos alcalinos en disolución alcohólica o particularmente metales alcalinos en disolventes inertes, como toluol o xilol. En la fórmula II, R representa preferentemente un radical alquílico inferior. Las sustancias

243628



13 AGI

70

de partida de la fórmula II pueden obtenerse de modo sencillo haciendo actuar, por ejemplo, sobre un éster alquílico del ácido α -halogenoarilacético una arilamina y acilando en el nitrógeno el éster alquílico obtenido del ácido α -arilamino-arilacético con una combinación conteniendo el radical $R_1-R_2-CH-CO-$.

75

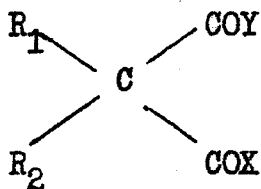
Otra posibilidad de obtener las nuevas pirrolidindionas del invento consiste en hacer actuar sobre una amina de la fórmula



III

80

un derivado del ácido malónico de la fórmula



IV

85

en la fórmula IV los radicales Y y X representan los mismos o diferentes radicales fácilmente dissociables, por ejemplo alcoxi o aroxi, átomos de halógeno etc. El cierre del anillo puede aquí realizarse en una o en dos fases. Cuando por ejemplo un halogenuro de un semiéster del ácido malónico se hace actuar sobre una base de la fórmula III, entonces se acila primeramente el grupo amino y luego se cierra el anillo condensando el grupo libre carbalcoxi con el grupo CH_2 . Como medios de condensación se emplean aquí preferentemente sustancias de acción alcalina, por ejemplo alcoholatos alcalinos o metales alcalinos en disolventes inertes o en medios

90



95 de suspensión como xilol o toluol. También puede hacerse reac-
cionar por este procedimiento, por ejemplo: benzilanilina,
p-metoxi-benzilanilina, 4,4'-dimetoxi-benzilanilina, 4-metoxi-
(N-benzil)- anilina, 2-metoxi-benzilanilina, 2-metoxi-(N-benzil)
100 anilina, 4-metil-benzilanilina, 4-metil-(N-benzil)-anilina,
2,4-dimetil-benzilanilina, 2,4-dimetil-(N-benzil)-anilina,
4-metilmercapto-benzilanilina, 4,4'-bis-metilmercapto-benzil-
anilina, etc. con cloruro de éster del ácido n-butilmalónico,
cloruro del éster del ácido n-amilmalónico, cloruro del éster
del ácido isoamilmalónico, cloruro del éster del ácido bute-
105 nilmalónico, cloruro del éster del ácido ciclohexano-1,1-dicar-
boxílico, cloruro del éster del ácido ciclopentano-1,1-dicar-
boxílico, cloruro del éster del ácido hexahidropropirano-4,4-
dicarboxílico, etc.

En lugar de un derivado sustituido del ácido maló-
110 nico de la fórmula IV puede también emplearse para cerrar el
anillo un derivado no sustituido del ácido malónico, obtenien-
dose entonces las pirrolidin-dionas no sustituidas en posición
3. En las últimas puede posteriormente introducirse también
un radical R_1 y/o R_2 . La introducción puede efectuarse de
115 diversos modos. Así por ejemplo es posible hacer reaccionar
una pirrolidin-diona no sustituida con un éster reactivo de
un alcohol correspondiente a R_2 . Así por ejemplo se puede ha-
cer reaccionar: 1,2-difenil-pirrolidin-3,5-diona con bromuro
de butilo, bromuro de isobutilo, bromuro de amilo, bromuro de
120 decilo, bromuro de butoxietilo, bromuro de etoxietilo, bromuro
de propoxietilo, bromuro de metilmercaptoetilo, bromuro de
fenilmercaptoetilo, cloruro de dietilaminoetilo, cloruro de
pirrolidinoetilo, etc. La introducción de un radical R_1 o de



125

y/o R₂ se realiza también haciendo reaccionar la pirrolidín-diona no sustituida con un aldehido correspondiente a R₂ o R₁ y reduciendo de modo conocido la ylideno-combinación originada. En lugar de un aldehido se puede también condensar

130

una acetona con una pirrolidín-diona no sustituida y reducir la ylideno-combinación originada. Si se quiere introducir en la posición 3 un radical que contenga un átomo C terciario, entonces pueden hacerse reaccionar de modo conocido una ylideno-combinación, originada de la combinación pirrolidín-diona no sustituida y de una cetona, con una sal magnésica alquílica o aralquílica. Así por ejemplo se puede hacer reaccionar

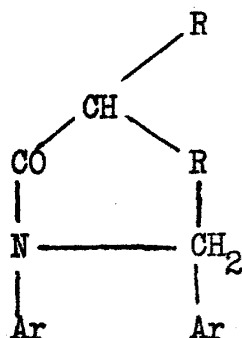
135

1,2-difenil-pirrolidín-3,5-diona con acetona y luego la isopropilideno-combinación originada se hace reaccionar con cloruro magnésico etílico, propílico o butílico para obtener las pirrolidín-dionas sustituidas en posición 4 por un radical (1,1-dimetil)-propilo, (1,1-dimetil)-butilo o (1,1-dimetil)-amilo.

140

El método de obtención antes explicado puede también variarse introduciendo gradualmente el radical del ácido malónico. Así por ejemplo una amina acilada de la fórmula

145



V

150

se puede hacer reaccionar con un derivado reactivo del ácido carbónico haciendo actuar por ejemplo sobre la amina acilada



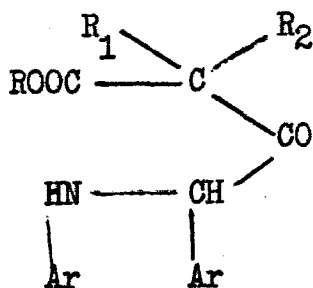
243628

155

de la fórmula V carbonato de difenilo en presencia de condensadores alcalinos o también haciendo reaccionar la amina acila de la fórmula V con fosgeno en presencia de bases terciarias, por ejemplo piridina, trialkilaminas, etc.

Otra posibilidad de llegar a las pirrolidín-dionas del invento consiste en someter al cierre del anillo ésteres γ -arilaminoacetoacéticos de la fórmula

160



VI

165

La reacción puede realizarse de modo sencillo haciendo actuar una arilamina sobre ésteres γ -halogeno- γ -aril-acetoacéticos, pudiéndose realizar el cierre del anillo a temperatura elevada.

170

Si se quieren obtener combinaciones que contengan en uno o en los dos radicales arílicos Ar grupos hidroxilo, entonces se escogen preferentemente sustancias de partida que contengan los grupos hidroxilo en forma benzilada. Después de terminado el cierre del anillo, pueden fácilmente separarse de nuevo los grupos benzilo mediante hidrógeno excitado catalíticamente. Como catalizador se escoge preferentemente paladio sobre carbón como vehículo.

175

Las nuevas pirrolidín-dionas son sustancias de reacción ácida. Pueden formar sales con bases inorgánicas y orgánicas. Para la formación de la sal pueden emplearse por ejemplo: hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, hidróxidos de terreoalca-



210 a 1000 cc de éter de petróleo y se separa para la cristaliza-
ción. Así se obtienen 91 g de éster etílico del ácido α -
(N-fenil-N-Hexanoil)-amino-fenilacético. Este forma cristales
incoloros que funden a 32-36° C. La purificación de la com-
binación puede también realizarse destilandola a vacío elevado.
El punto de ebullición de la combinación a 0,1 mm Hg es de
215 170° C.

220 La acilación puede también realizarse sin medios
de condensación presentes. En este caso el ácido clorhídri-
co originado se elimina de la masa de reacción mediante simple
caldeo. La acilación puede también efectuarse con auxilio de
anhídrido del ácido n-hexanóico.

225 c) 20 g de éster etílico obtenido del ácido α -(N-fenil-N-hexa-
noil)-amino-fenil-acético se disuelven en 20 cc de xilol ab-
soluta. Esta disolución se incorpora a gotas y agitando a
una suspensión hirviente de 1,3 g de sódio en 25 cc de xilol
absoluta. Luego se evapora a sequedad toda la mezcla de reacción
se trata el residuo con agua y lejía de sosa cáustica 2n con
lo que prácticamente se disuelve todo. La disolución alcalina
se extrae con éter para eliminar las porciones no transforma-
das y luego se acidula con ácido clorhídrico. Los cristales
230 precipitados se recristalizan en una mezcla de alcohol y agua.
Así se obtienen 9,3 g de 1,2-difenil-4-butil-3,5-dioxo-pirrolidi-
na. La nueva pirrolidina forma cristales incoloros que fun-
den a 138 - 140° C y se disuelven bien en alcohol frío, aceto-
na, cloroformo caliente, benzol, acetato de etilo.

235 El cierre del anillo del éster etílico del ácido α -
(N-fenil-N-hexanoil)-amino-fenilacético puede realizarse tam-
bién en alcohol según el siguiente método: se disuelven en 50cc



243628

240

de etanol absoluto 1,3 g de sodio. A la disolución obtenida de metilato de sodio se agregan agitando a la temperatura del local 20 g de la combinación de partida. Luego se elimina el alcohol por destilación y el residuo se calienta durante tres horas a 160 - 170° C. Después se disuelve en lejía de sosa cáustica, se extraen con éter las porciones inalteradas y la disolución alcalina acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se recristalizan en alcohol y agua. En este procedimiento el rendimiento es de 27 - 28% del teórico.

245

250

Como se ha descrito en el ejemplo 1.a) en lugar de anilina puede también hacerse reaccionar p-metoxi-anilina o p-etoxi-anilina con éster etílico del ácido α -bromo- α -clorofenilacético. Así se obtiene el éster etílico del ácido α -(p-metoxifenil)-amino-fenilacético o el éster etílico del ácido α -(p-etoxifenil)-amino-fenil-acético, que poseen propiedades análogas, por ejemplo la de recristalizarse en éter de petróleo, como se ha descrito en el ejemplo 1.a). Los acetatos α -arilizados fenil-amino-etílicos así obtenidos se acilan después con auxilio de cloruro del ácido hexanoico o de cloruro del ácido pentanoico o de cloruro del ácido γ -metoxibutílico o de cloruro del ácido γ -metil-mercapto-butílico o de cloruro del ácido δ -fenil-mercapto-butílico y las combinaciones acílicas se cierran, con auxilio de sodio en xilol hirviendo, en el anillo pirrolidín-diona.

255

260

Así del éster etílico del ácido α -(N-p-metoxifenil-N-n-hexanoil)-amino-fenil-acético se obtiene la 1-(p-



243628

240

de etanol absoluto 1,3 g de sodio. A la disolución obtenida de metilato de sodio se agregan agitando a la temperatura del local 20 g de la combinación de partida. Luego se elimina el alcohol por destilación y el residuo se calienta durante tres horas a 160 - 170° C. Después se disuelve en lejía de sosa cáustica, se extraen con éter las porciones inalteradas y la disolución alcalina acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se recristalizan en alcohol y agua. En este procedimiento el rendimiento es de 27 - 28% del teórico.

245

250

Como se ha descrito en el ejemplo 1.a) en lugar de anilina puede también hacerse reaccionar p-metoxi-anilina o p-etoxi-anilina con éster etílico del ácido α -bromo- ϵ α -clorofenilacético. Así se obtiene el éster etílico del ácido α -(p-metoxifenil)-amino-fenilacético o el éster etílico del ácido α -(p-etoxifenil)-amino-fenil-acético, que poseen propiedades análogas, por ejemplo la de recristalizarse en éter de petróleo, como se ha descrito en el ejemplo 1.a). Los acetatos α -arilizados fenil-amino-etílicos así obtenidos se acilan después con auxilio de cloruro del ácido hexanoico o de cloruro del ácido pentanoico o de cloruro del ácido γ -metoxibutílico o de cloruro del ácido γ -metil-mercapto-butílico o de cloruro del ácido δ -fenil-mercapto-butílico y las combinaciones acílicas se cierran, con auxilio de sodio en xilol hirviendo, en el anillo pirrolidín-diona.

255

260

Así del éster etílico del ácido α -(N-p-metoxifenil-N-n-hexanoil)-amino-fenil-acético se obtiene la 1-(p-



265 metoxifenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidín-diona-(3,5). Esta forma cristales incoloros que se disuelven fácilmente en etanol, pero poco en agua.

270 Del éster etílico del ácido α -(N-p-etoxifenil-N-n-hexanoil)-aminofenil-ácético se obtiene la 1-(p-etoxifenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidín-3,5-diona. Esta nueva pirrolidín-diona forma cristales débilmente coloreados de amarillo que se disuelven facilísimamente en acetona. Se pueden recristalizar en acetona y agua.

275 Del éster etílico del ácido α -(N-p-metoxifenil-N- γ -metilmercaptobutirol)-amino-fenilacético se obtiene la 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-4-metilmercaptoetil pirrolidín-3,5-diona; esta nueva diona forma cristales casi incoloros que pueden recristalizarse en cloroformo caliente:

280 Del éster etílico del ácido α -(N-p-metoxifenil-N- γ -fenilmercaptobutirol)-amino-fenilacético se obtiene, con el cierre del anillo (veasé ejemplo 1.c.) la 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-4-fenilmercaptoetil-pirrolidín-3,5-diona. Esta forma cristales debilmente amarillos que pueden recristalizarse en mucho acetato de etilo.

285 Del éster etílico del ácido α -(N-p-etoxifenil-N- γ -metoxibutirol)-amino-fenilacético se obtiene la 1-(p-etoxifenil)-2-fenil-4-metoxietil-pirrolidín-3,5-diona recristalizable en etanol y agua (2:1).

290 Ejemplo 2

a) A una disolución de 13,5 g de cloruro del ácido butírico en 25 cc de benzol absoluto se agrega a gotas una disolución del 31,9 g del éster etílico del ácido α -fenilamino-fenilacético (preparado según el ejemplo 1.a.) y 12,6 g de trietilamina en



295 100 cc de benzol absoluto. Luego se sigue hirviendo durante
una hora con refrigerante de reflujo, se enfría después y
se trata con 250 cc de éter. Después de algún tiempo se separa
por aspiración el hidrocioruro de trietilamino precipitado y
se lava con un poco de éter. El peso del hidrocioruro de
300 trietilamina es de 16,6 g, esto es, 96,6% del teórico. El
filtrado se trata con carbón, se filtra y luego se concentra
por evaporación. El residuo se disuelve en 500 cc de éter de
petróleo caliente y se separa para la cristalización. Después
de 2 días se separan por aspiración los cristales y se lavan con
305 un poco de éter de petróleo. Así se obtienen 34,2 g, esto es
84% del teórico, de éster etílico del ácido α -(N-butiril-N-
fenil)-amino-fenilacético. Este forma cristales coloreados
débilmente de amarillo que funden a 80-82° C.

b) 34 g de la combinación de butirilo así obtenida se introducen
310 en una disolución caliente de 5 g de sodio en 250 cc de etanol
absoluto. Luego el alcohol se elimina por destilación y el
residuo se calienta 3 horas a 150° C. Luego se enfría, se
disuelve el residuo en 250 cc de agua y la disolución acuosa
con éter para eliminar las porciones no transformadas. La diso-
315 lución acuosa se trata luego con carbón, se filtra y con ácido
clorhídrico concentrado se pone a pH 4,5. Las porciones preci-
pitadas se recristalizan en etanol/agua. Así se obtienen 8 g
de la 1,2-difenil-4-etil-pirrolidin-3,5-diona que forma cris-
tales incoloros que funden a 147 - 150° C con descomposición.
320 La nueva combinación se disuelve bien en etanol frío y acetona,
poco en benzol, cloroformo y acetato de etilo frío.

Del éster etílico de ácido α -bromo-fenilacético y
de p-cloranilina se obtiene, si se realiza la condensación como



325 se ha descrito en el ejemplo 1.a)., el éster etílico del
ácido α -(p-clorofenil)-amino-fenilacético. En lugar de
cloranilina puede emplearse también p-bromanilina, con lo
cual se llega al éster etílico del ácido α -(p-bromofenil)-
amino-fenilacético. Ambas combinaciones presentan propieda-
des análogas a las de la sustancia descrita en el ejemplo
330 1.a). La combinación α -clorofenilica presenta un punto
de fusión de 88° C, la α -bromofenilica funde a 76° C. Es-
ta se hace reaccionar con cloruro del ácido n-hexanóico o
anhídrico del ácido n-hexanoico o con cloruro del ácido γ -
metilmercaptobutírico o con cloruro del ácido γ -fenilmer-
captobutírico en benzol y se obtienen las correspondientes
335 N-acilcombinaciones que pueden ciclizarse de modo análogo al
ejemplo 1.c) o 2.b). Así, del éster etílico del ácido α -
(p-clorofenil-N-n-hexanoil)-amino-fenilacético se obtiene
la 1-(p-clorofenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidin-3,5-diona que
340 puede recristalizarse en etanol/agua.

Del éster etílico del ácido α -(N-p-clorofenil-
N- γ -metilmercaptobutirol)-amino fenilacético se obtiene
la 1-(p-clorofenil)-2-fenil-4-metilmercaptoetil-pirrolidín-
3,5-diona; esta forma cristales coloreados débilmente de
345 amarillo que pueden recristalizarse en acetato de etilo.

Del éster etílico del ácido α -(N-p-clorofenil-N-
 γ -fenil-mercaptobutirol)-amino-fenilacético se obtiene
la 1-(p-clorofenil)-2-fenil-4-fenilmercapto-etil-pirrolidín-
3,5-diona. Esta cristaliza en etanol/agua en cristales finos.

350 Del éster etílico del ácido α -(N-p-bromofenil-
N-n-hexanoil)-amino-fenilacético se obtiene la 1-(p-bromo-
fenil)-2-fenil-4-n-butil-pirrolidín-3,5-diona que puede recris-
talizarse en cloroformo caliente.



243628

Ejemplo 3

- 355 a) A una disolución de 31,9 g del éster etílico del ácido α -
fenilamino-fenilacético y 12,6 g de trietilamina en 100
cc de benzol absoluto se incorpora a gotas agitando y en-
friando una disolución de 15,4 g de cloruro del ácido va-
leriánico en 25 cc de benzol absoluto. Luego se hierve
360 durante todavía una hora con refrigerante de reflujo, se
enfria luego y se trata con éter hasta que se precipita
todo el hidrocloreto de trietilamina. Este después de algún
tiempo, se separa por aspiración, el filtrado se concentra
al vacío y el residuo se recrystaliza en éter de petróleo.
365 Se obtienen 32,5 g, esto es 77% del teórico, del éster
etílico del ácido α -(N-valeroil-N-fenil)-amino-fenilacé-
tico. Esta nueva combinación forma cristales incoloros que
funden a 55 - 57° C.
- 366 b) 32,4 g del producto así obtenido se incorporan a una diso-
lución caliente a 60° C de 4,6 g de sodio en 250 cc de eta-
nol. Cuando no se observe reacción, se destila el alcohol
al vacío y el residuo se calienta durante 3 horas a 150° C.
Después de enfriar la masa de reacción semisólida se disuel-
ve en 250 cc de agua; la disolución acuosa se extrae con
370 éter para eliminar las porciones insolubles y la disolución
acuosa se trata con carbón. Luego se ajusta la disolución
acuosa a pH 4,5 y se separan por aspiración los cristales
precipitados. Estos se recrystalizan en una mezcla de alco-
375 hol/agua, obteniendose 10 g de 1,2-difenil-4-propil-pirro-
lidín-3,5-diona. La nueva pirrolidíndiona forma cristales
incoloros que funden a 130° C con descomposición. La nueva

243628



combinación se disuelve muy bien en etanol caliente y acetona moderadamente en éter caliente y prácticamente nada en agua caliente.

380

Si se hace reaccionar el éster etílico del ácido α -anilino-p-metoxifenil-ácético con cloruro del ácido n-hexanoico en benzol, entonces se obtiene en éster etílico del ácido α -(N-fenil-N-hexanoil)-p-metoxi-fenilacético. Este se trata con una suspensión hirviente de sodio en xilol, como se ha indicado en el ejemplo 1. Así se obtiene la 1-fenil-2-(p-metoxifenil)-4-butil-pirrolidín-3,5-diona que puede recristalizarse en etanol diluido.

385

390

El éster etílico del ácido α -anilino-p-metoxifenil-ácético se prepara como sigue: Se hace reaccionar del modo conocido el p-metoxibenzaldehído con anilina y KCN. El nitrilo obtenido se saponifica con ácido clorhídrico etanólico en la amida y ésta con ácido clorhídrico acuoso en el ácido α -anilino-p-metoxifenil-ácético. Este último se esterifica con etanol y ácido clorhídrico gasiforme.

395

Del modo arriba descrito pueden obtenerse los siguientes ésteres:

400

405

- Ester metílico del ácido α -anilino-fenilacético,
- Ester etílico del ácido α -anilino-p-cloro-fenilacético
- Ester etílico del ácido α -anilino-m-p-dimetoxi-fenilacético
- Ester etílico del ácido α -anilino-o-metoxifenilacético
- Ester etílico del ácido α -p-metoxianilino-p'-metoxi-fenilacético.
- Ester etílico del ácido α -p-benziloxi-p'-benziloxi-fenilacético.
- Ester etílico del ácido α -anilino-p-benziloxi-fenilacético etc. etc.



Ejemplo 4

410 a) De modo análogo al indicado en el ejemplo 1.b,) de 31,9 g del éster etílico del ácido α -fenilamino-fenilacético, 12,6 g de trietilamina y 11,8 g de cloruro del ácido propiónico se obtienen 23 g, esto es 58% del teórico, del éster etílico del ácido α -(N-propionil-N-fenil)-amino-fenilacético. La combinación así obtenida funde a 75° C. Puede recristalizarse en éter de petróleo o purificarse también por destilación a vacío elevado.

415 b) 22 g de la combinación propionílica así obtenida se disuelven en 75 cc de xilol absoluto. Esta disolución se incorpora a gotas a una suspensión caliente de 3,5 g de sodio en 75 cc de xilol absoluto. Se agita durante tres horas a la temperatura de ebullición, se evapora luego a sequedad, se trata con un poco de etanol y luego con 200 cc de agua. La disolución acuosa se extrae con éter y luego con ácido clorhídrico 2n se ajusta a pH 4,5. Los cristales precipitados se recristalizan en etanol diluido. Así se obtienen 12 g de 1,2-difenil-4-metil-pirrolidín-3,5-diona, que forma cristales débilmente amarillos que funden a 187° C.

Ejemplo 5

430 a) Como se ha indicado en el ejemplo 1.b) de 25,5 g de éster etílico del ácido α -anilino-fenilacético, 10,1 g de trietil amino y 16,4 g de cloruro del ácido ciclohexil-acético se obtienen 35 g, esto es 92,5% del teórico, de éster etílico del ácido α -(N-ciclohexil-acetil-N-fenil)-amino- α -fenilacético. Este forma cristales incoloros que pueden recristalizarse en éter de petróleo.



243628

435 b) 35 g del éster así obtenido se disuelven en 75 cc de xilol
absoluto y esta disolución se incorpora a una suspensión
hirviente de 4,5 g de sodio en 75 cc de xilol y se sigue
trabajando como se ha indicado en el ejemplo precedente,
obteniéndose 11,012 g ésto es 40% del teórico, de 1,2-difenil-4
440 ciclohexil-pirrolidín-3,5-diona. La nueva combinación de pirro
lidina puede recristalizarse en etanol diluido y entonces form
ma cristales prácticamente blancos que funden a 148-151° C.
La nueva pirrolidín-diona se disuelve fácilmente en etanol
frío, acetona, cloroformo y acetato de etilo, moderadamente
445 en éter caliente y muy poco en agua caliente.

Del modo descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar
cloruro del ácido ciclohexil-acético con éster etílico del
ácido α -anilino-fenil-acético y el éster etílico así obte
nido del ácido α -(N-fenil-N-ciclohexil-acetilo)-amino-fe-
450 nilacético se cicliza en suspensión hirviente de sodio/xilol.
Así se obtiene la 1,2-difenil-4-ciclohexil-pirrolidín-3,5-
diona que puede recristalizarse en cloroformo caliente. Funde
a 142° C.

En lugar de éster etílico del ácido α -anilino-fen
455 nilacético, se puede también hacer reaccionar éster etílico
del ácido α -p-metoxi-anilino-fenilacético con cloruro del
ácido ciclohexil-acético o con cloruro del ácido ciclohexil
acético, ciclizar los derivados obtenidos de N-ciclohexil-
acetilo o N-ciclohexilacetilo, con lo cual se obtiene la
460 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-4-ciclohexil-pirrolidín-3,5-diona
o la 1-(p-metoxifenil)-2-fenil-4-ciclohexil-pirrolidín-3,5-
diona, ambas combinaciones forman cristales de color amarillo
pálido que pueden recristalizarse en etanol diluido.



465

Si se hace reaccionar éster etílico del ácido α -anilino-fenilacético con cloruro del ácido α -2-tienil-fenilacético, entonces se obtiene el éster etílico del ácido α -(N-fenil-N-tienil-acetil)-amino-fenilacético. Este puede ciclizarse como se ha indicado en los ejemplos precedentes, en suspensión hirviente de sodio/xilol, con lo que se llega a la 1,2-difenil-4-(tienil-2')pirrolidín-3,5-diona. Esta puede recristalizarse en etanol diluido y forma así cristales purificados casi incoloros que se disuelven fácilmente en acetona y piridina.

470

475

Si se hace reaccionar éster etílico del ácido α -(o-metoxianilino)-fenilacético con cloruro del ácido ciclohexilacético en benzol, entonces se obtiene el acetato de α -(N-o-metoxifenil-N-ciclohexilacetil)-amino-fenil-etilo. Por ciclización del modo usual se llega a la 1-(o-metoxifenil)-2-fenil-4-ciclohexil-pirrolidín-3,5-diona que puede recristalizarse en mucho cloroformo caliente.

480

Ejemplo 6

a) 25,5 g de éster etílico del ácido α -anilino-fenilacético se disuelve en 100 cc de benzol absoluto. A esta disolución se incorpora a gotas a 20-30° C y agitando una disolución de 15,6 g de cloruro del ácido γ -metil-tiobutírico en 50 cc de benzol absoluto.

485

490

Luego se hierve el conjunto durante tres horas y media con refrigerante de reflujo, desprendiéndose ácido clorhídrico. A continuación el conjunto se evapora. El residuo a modo de miel cristaliza después de algún tiempo. Se disuelve en 75 cc de éter absoluto y se trata con éter de petróleo hasta enturbiamiento. La disolución se pone en hielo. Después de terminada la cristalización, se separa por aspiración. Se obtienen 32,3 g de cristales casi blancos que funden a 56 - 58° C. Según esto el



495 rendimiento en éster etílico del ácido α -(N-fenil-N- γ -
metil-tio-butiroil)-amino-fenilacético es 87% del teórico.
Una prueba recristalizada en éter de petróleo funde a 58 -
60° C.

500 b) De 37,1 g del producto obtenido según a) se obtiene al cerrar
el anillo con auxilio de 4,8 g de sodio en 200 cc de xilol
hirviente (cierre de anillo como se ha descrito en el ejemplo
1), la 1,2-difenil-4-metil-tioetil-pirrolidín-3,5-diona
con buen rendimiento. La nueva pirrolidín-diona forma cris-
tales débilmente coloreados de amarillo que se recristalizan
en etanol/agua y funden a 139 - 141° C.

505 Del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo 6
puede hacerse reaccionar éster etílico del ácido α -anilino-
fenilacético con cloruro del ácido γ -fenilmercapto-butíri-
co y ciclicar el éster etílico obtenido del ácido α -(N-
fenil-N- γ -fenilmercaptobutiroil)-amino-fenilacético en
510 suspensión hirviente de sodio/xilol. Así se llega a la 1,2-
difenil-4-fenilmercapto-etil-pirrolidín-3,5-diona. Esta puede
recristalizarse en etanol diluido.

515 Si se hace reaccionar éster etílico del ácido α -
anilino-fenilacético con cloruro del ácido γ -metoxi- o
 γ -etoxi-butírico y se ciclican los productos acílicos origi-
nados, se obtienen la 1,2-difenil-4-metoxietil-pirrolidín-3,5-
diona o la 1,2-difenil-4-etoxietil-pirrolidín-3,5-diona, Las
dos nuevas pirrolidín-3,5-dionas, pueden recristalizarse en
etanol diluido o acetato de etilo caliente.

520 Por reacción de éster etílico del ácido α -3,4-
dimetoxi-anilino-fenilacético con cloruro del ácido n-hexanoi-
co en benzol o toluol se obtiene el éster etílico del ácido



525 α -(N-3,4-dimetoxifenil-N-n-hexanoil)-amino-fenilacético. Si este se cicliza del modo usual en suspensión hirviente de sodio, se obtiene la 1-(3,4'-dimetoxifenil)-2-fenil-4-n-butyl-pirrolidín-3,5-diona. Esta forma cristales débilmente amarillos que pueden recristalizarse en etanol diluido o acetona/agua.

530 Si en vez de cloruro del ácido hexanoico se hace reaccionar cloruro del ácido ciclohexil-acético o cloruro del ácido ciclopentil-acético con el anterior éster etílico del ácido α -(3,4-dimetoxi-fenil)-amino-fenilacético y se ciclizan los productos N-acélicos obtenidos, entonces se obtiene la 1-(3',4'-dimetoxifenil)-2-fenil-4-ciclohexil-pirrolidín-3,5-diona, o la 1-(3', 4'-dimetoxifenil)-2-fenil-4-ciclopentil-pirrolidín-3,5-diona. Ambas combinaciones forman cristales débilmente amarillos que pueden recristalizarse en etanol diluido.

535 Ejemplo 7

540 La 1,2-difenil-4-n-butyl-pirrolidín-diona descritas en el ejemplo 1, pueden también obtenerse del siguiente modo:

545 18 g de N-benzilanilina se disuelven en 50 cc de xilol absoluto y a esta disolución se hace llegar a gotas y agitando una disolución de 19 g de cloruro del éster n-butyl-malonetílico en 50 cc de xilol absoluto. Luego se calienta a ebullición hasta eliminar todo el ácido clorhídrico e inmediatamente se incorpora a gotas una suspensión hirviente de 5,4 g de sodio en 75 cc de xilol absoluto. Después de terminar la incorporación a gotas se evapora a sequedad se trata el residuo enfriando con un poco de etanol y se evapora de nuevo. Ahora se agrega agua, se filtra la disolución

550



243628

originada y después se ajusta a pH 4,5. La 1,2-difenil-4-n-butiril-pirrolidín-3,5-diona precipitada se recristaliza en etanol diluido.

555 Ejemplo 8

Haciendo reaccionar benzilanilina con cloruro del éster etílico del ácido n-amilmalónico se obtiene la 1,2-difenil-4-n-amil-pirrolidín-3,5-diona que presenta propiedades físicas análogas a la combinación n-butílica.

560 Ejemplo 9.

Haciendo reaccionar benzilanilina con cloruro del éster etílico del ácido β -fenilmercaptoetil-malónico del modo usual se obtiene la 1,2-dimetil-4- β -fenil-mercaptoetil-pirrolidín-3,5-diona. La combinación β -fenil-mercaptoetífica de este modo originada puede oxidarse en el correspondiente sulfóxido con auxilio de agua oxigenada en disolución de ácido acético.

Ejemplo 10.

570 Si se hace reaccionar 1,2-difenil-pirrolidín-3,5-diona (la preparación vease en el ejemplo 11) con butiraldehído en presencia de un poco de piperidina, entonces se obtiene la correspondiente combinación de butilideno sustituida en posición 4. Esta puede reducirse a la combinación butílica con auxilio de paladio e hidrógeno.

575 Ejemplo 11

a) 51,6 g de éster etílico del ácido α -anilino-fenilacético en 250 cc de benzol se calientan a ebullición. Agitando se incorporan a gotas 16 g de cloruro de acetilo. Agitando se



580 hierve otras tres horas. Al final ha escapado todo el ácido
clorhídrico. El conjunto se evapora a sequedad, el residuo
una masa de color amarillo miel, puede recristalizarse en
éter de petróleo para purificarla [el punto de fusión del
éster etílico así purificado del ácido α -(N-fenil-N-
585 acetil)-amino-fenilacético es de 77-78° C]; pero también
puede introducirse en la reacción después descrita para cie-
rrre del anillo.

b) 29,7 g del derivado N-acetílico así obtenido se incorporan
a una disolución de 4,83 g de sodio en 150 cc de etanol.
El conjunto se evapora a sequedad y el residuo se calienta
590 durante tres horas a 150° C del baño de aceite. A continua-
ción la masa se disuelve en 250 cc de agua, se extrae con
éter para eliminar las porciones insolubles y la disolución
acuosa se pone a pH-4 con ácido clorhídrico 2n. Se secan
los cristales precipitados y luego se recristalizan en
595 benzol y éter de petróleo. Así se obtiene la 1,2-difenil-
pirrolidín-3,5-diona en forma de cristales débilmente ama-
rillos que funden a 130° C con descomposición. La nueva
pirrolidín-diona se disuelve fácilmente en benzol y etanol,
poco en éter de petróleo y prácticamente nada en agua.

600

Ejemplo 12.

Por reacción de 1,2-difenil-pirrolidín-diona con
acetona se obtiene la combinación isopropilidénica. Esta
puede reducirse en la 1,2-difenil-4-isopropil-pirrolidín-
3,5-diona. La reducción se efectúa preferentemente en di-
605 solución etanólica con auxilio del catalizador Pd/C e hidró-
geno a presión normal hasta 1 at de sobrepresión.



243628

Ejemplo 13.

610 Por reacción de 1,2-difenil-4-isopropilideno-pirrolidín-3,5-diona con bromuro etil-magnético se obtiene la 1,2-difenil-4-(1,1-dimetil)-propil-pirrolidín-3,5-diona de acción fuertemente analgésica. Esta puede recristalizarse en cloroformo caliente.

Ejemplo 14.

615 Si sobre éster etílico del ácido α -butil- γ -fenil- γ -bromacetoacético se hace actuar en caliente 4-metoxianilina, entonces se obtiene con buen rendimiento la 1-(4'-metoxifenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidín-3,5-diona.

Ejemplo 15.

620 Por reacción de 1,2-difenil-pirrolidín-3,5-diona con 1,3-dioxobutano y reducción inmediata del producto de condensación originado con hidrógeno en presencia del paladio-carbón, se obtiene la 1,2-difenil-4-(3'-oxobutil)-pirrolidín-3,5-diona. Esta puede recristalizarse en etanol diluido y así purificada forma cristales casi incoloros.

625 Ejemplo 16.

630 Si 1-(4'-benziloxifenil)-2-fenil-pirrolidín-diona se hace reaccionar con bromuro de butilo, entonces se obtiene la 1-(4'-benziloxifenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidín-diona (3,5). Se hidrogena esta combinación en presencia de Pd-C en disolución alcohólica y así se obtiene con buen rendimiento la 1-(4'-oxifenil)-2-fenil-4-butil-pirrolidín-3,5-diona. La combinación se disuelve fácilmente en álcalis.



Ejemplo 17.

635 Si se hace reaccionar 1-(4'-metilmercaptofenil)-2-fenil-pirrolidín-3,5-diona con bromuro de etil-mercaptoetilo, entonces se obtiene con buen rendimiento la 1-(4'-metilmercaptofenil)-2-fenil-4- β -etilmercaptoetil-pirrolidín-3,5-diona.

Ejemplo 18.

640 Si se calienta p-cloranilina con éster etílico del ácido γ -bromo- γ -4-metoxifenil- β -butil-acetoacético, entonces se obtiene la 1-(4'-clorofenil)-2-(4''-metoxifenil)-4-butyl-pirrolidín-3,5-diona. La nueva pirrolidín-diona forma cristales prácticamente incoloros que pueden recristalizarse en acetato de etilo caliente.

645

Ejemplo 19.

650 Por reacción de p-metilmercapto-anilina con éster etílico del ácido γ -bromo- γ -fenil- β -metilmercaptoetil-acetoacético se obtiene con buen rendimiento la 1-(4'-metilmercaptofenil)-2-fenil-4- β -metilmercaptoetil-pirrolidín-3,5-diona.

Ejemplo 20.

655 Si se hace reaccionar cloruro del éster del ácido etoxietil-malónico con benzilanilina, se obtiene la 1,2-difenil-4- β -etoxietil-pirrolidín-diona (3,5)

Ejemplo 21.

Se Mierve durante algunas horas 1-(4'-benziloxifenil)-2-fenil-pirrolidín-diona con butiraldehido y se obtiene



660

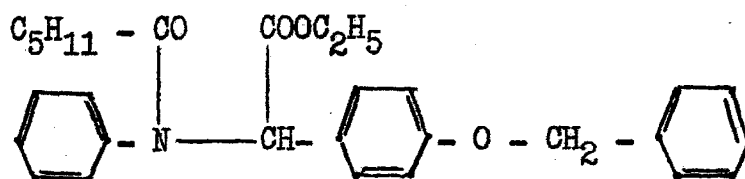
la 1-(4'-benziloxifenil)-2-fenil-butilideno-pirrolidín-diona-(3,5). Se hidrogena esta combinación en presencia de Pd-C en disolución alcohólica y al mismo tiempo que se satura el enlace doble y se elimina el radical benzilo, se obtiene con buen rendimiento la 1-(4'-oxifenil)-2-fenil-4-butyl-pirrolidín-3,5-diona.

665

Ejemplo 22.

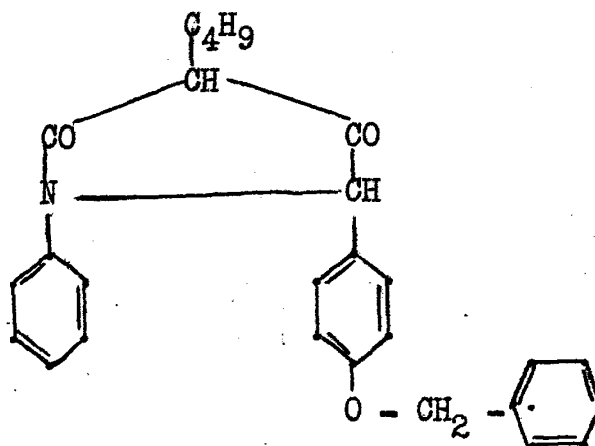
Por reacción de éster etílico del ácido p-benziloxifenil- α -anilino-acético con cloruro del ácido caprónico se obtiene la combinación de la fórmula

670



Esta se cierra en el anillo con auxilio de sodio en xilol hirviente y posee la siguiente constitución:

675



243628



03

la pirrolidín-diona así obtenida puede desbencilarse en disolución etanólica con auxilio de Pd-U e hidrógeno, con lo que se obtiene la 1-fenil-2-(4'-hidroxifenil)-4-butil-pirrolidín-diona.

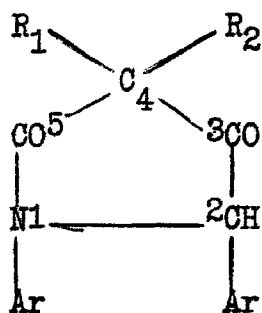
680

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevas dionas pirrolidínicas de la fórmula general

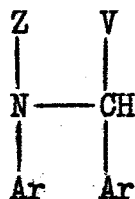
685



690

caracterizado porque Ar representa radicales arílicos R₁ y R₂ hidrógenos, radicales alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, pudiendo estos radicales, caso de que sean alquilos o aralquilos, estar interrumpidos una o varias veces por heterogrupos, o dado el caso cerrarse en el anillo por intermedio de un heterogrupo, y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas se someten a una combinación que presenta la agrupación

695



700



en que Z y V representan radicales adecuados para cerrar el anillo de la pirrolidín-3,5-diona, se somete al cierre del mismo anillo.

705 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque se somete al cierre del anillo

a) una combinación en que Z representa el radical $-\text{CO}-\text{CH}$ $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ y V el radical $-\text{COOR}$, o

710 b) una combinación en que Z representa el radical $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_1, \text{R}_2)-\text{COX}(\text{Y})$, y V hidrógeno, o

c) una combinación en que Z representa el radical $-\text{CO}-\text{CH}$ $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ y V hidrógeno, con auxilio de derivados reactivos del ácido carbónico, o

715 d) una combinación en que Z representa hidrógeno y V el radical $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_1, \text{R}_2)+\text{COOR}$.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizados porque en la posición 4 de las pirrolidín-dionas así formadas se introduce posteriormente el radical R_1 y/o R_2 , haciendo reaccionar la pirrolidín-diona

720 a) con ésteres reactivos de alcoholes que contienen el radical R_1 y/o el R_2 , o

b) con aldehidos o cetonas que contienen el radical R_1 y/o R_2 y las ylideno-combinaciones obtenidas según b) se reducen catalíticamente o se hacen reaccionar con halogenuros de alquil-aralquil-magnesio.

725



243628

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS DIONAS
PIRROLIDINICAS.-

Tal como se describe y reivindica en la presente
Memoria Descriptiva que consta de veintiocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 de Agosto de 1.958.

Carlos Juncos