



255384

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PIRROLIDONAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

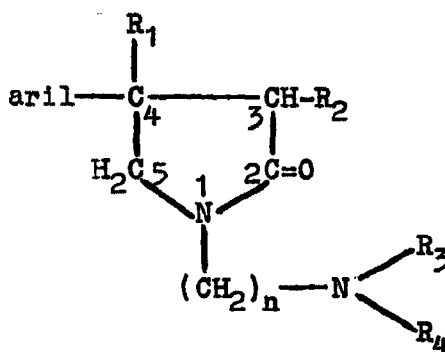
MEMORIA DESCRIPTIVA

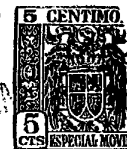
Este invento se refiere a pirrolidonas substituidas y a un procedimiento para su fabricaci3n.

M3s particularmente, este invento se refiere a pirrolidonas substituidas representadas por la f3rmula general

5.

(I)





255384

- en la cual  $n$  representa un número entero de 1 a 6,  $R_1$  y  $R_2$  representan cada uno hidrógeno o alquilo y  $R_3$  y  $R_4$  representan cada uno hidrógeno o alquilo o, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros,
5. heterocíclico de 5 a 6 miembros,  
y sales de adición ácida de las mismas.
- En la fórmula anterior, los símbolos  $R$  representan grupos alifáticos saturados de cadena recta o cadena ramificada, de preferencia grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo y similares. Cuando  $R_3$  y  $R_4$  están juntos, es decir, cuando el grupo  $\text{-N} \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$  forma un anillo heterocíclico, este grupo de nitrógeno terciario presente grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros tales como piperidilo, morfolinilo, pirrolidilo, etc. Los grupos arilo hallados en la posición 4 del anillo pirrolidónico son de preferencia radicales de fenilo o radicales de fenilo monosustituídos.
10. Según este invento, las pirrolidonas sustituidas se preparan por un procedimiento que comprende el transformar una 4-aril-2-pirrolidona, que puede llevar grupos alquilo en las posiciones 3 y 4, en un compuesto de la fórmula general I.
15. Las 4-aril-2-pirrolidonas sustituidas exigidas como materiales de partida son en parte compuestos nuevos y pueden prepararse reduciendo un éster de un ácido beta-aril-beta-ciano-propiónico, que puede llevar radicales alquilo en las posiciones alfa y beta. Los ésteres sustituidos de ácido propiónico puede, a su vez, producirse por reacción de un aril-acetonitrilo, que puede llevar un grupo alquilo en posición alfa, con un éster de un ácido alcanoico alfa-
20. 25. 30.

255384



-halogenado en un disolvente inerte y en presencia de un agente de condensación alcalino.

- Según una característica de este invento, los nuevos compuestos pueden producirse, por ejemplo, convirtiendo
5. una 4-aril-2-pirrolidona, que contenga los substituyentes apropiados en las posiciones 3 y 4 correspondientes a  $R_1$  y  $R_2$ , en su sal alcalinometálica, por ejemplo con metilato sódico, en un disolvente inerte, de preferencia dietilcarbonato, y haciendo reaccionar luego la sal con un halogenuro
10. de aminoalquilo en el cual el grupo básico comprende un grupo amino, alquilamino o dialquilamino o bien un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

- Según otra característica de este invento, la sal alcalinometálica de la 4-aril-2-pirrolidona puede hacerse
15. reaccionar con un dihalogenuro de alquileo y la 1-haloalquil-4-aril-2-pirrolidona así obtenida se convierte con una amina substituída o no substituída.

- Otra alternativa es hacer reaccionar el material de partida con aminas en presencia de formaldehído o materiales que formen formaldehído.
- 20.

- Las pirrolidonas básicas substituídas formadas tal como se ha descrito precedentemente pueden convertirse en sus sales, por ejemplo mediante tratamiento con soluciones acuosas o alcohólicas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Sa
25. les que sirven de ilustración para este caso son las sales ácidas minerales tales como los hidrohalegenuros, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, etc., sulfato, nitrato y similares, así como citrato, tartrato y sales similares de ácidos orgánicos.

30. Las pirrolidonas de este invento tienen propiedades

255384 29



- antirreumáticas y son útiles como analgésicos. Pueden administrarse por vía oral e parenteral en formas de dosificación convencionales, incorporando dosis terapéuticas de la base o de una sal medicinalmente aceptable, de preferencia una sal de adición ácida, en un excipiente o vehículo de acuerdo con la práctica farmacéutica normal. Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar este invento. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados.
- 5.
10. EJEMPLO 1
- 53,5 g de 4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona se disolvieron en 500 cc de dietilcarbonato y se trató la solución con 14,3 g de metilato sódico. Al mismo tiempo que se agitaba, se separaron por destilación 50 cc de la mezcla de alcohol metílico y dietilcarbonato. La suspensión de la sal sódica de la pirrolidona inicial que así se formó se hizo reaccionar con 41,8 cc de cloruro de piperidilpropilo y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se extrajo el producto de la reacción sacudiendo con ácido clorhídrico 3n. El extracto ácido se trató con amoníaco concentrado con lo que se depositó en forma de aceite viscoso 1-piperidilpropil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona. La 1-piperidilpropil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona se recogió en benceno y se destiló; punto de ebullición, 193-195°/0,2 mm de Hg.
- 15.
- 20.
- 25.
- Haciendo reaccionar la base con exceso de HCl etanólico se obtuvo clorhidrato de 1-piperidilpropil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de fusión 160°, en forma de cristales incoloros y solamente solubles en agua.
30. Siguiendo el procedimiento descrito en los párrafos



255384

anteriores, se obtuvieron los siguientes compuestos adicionales :

5. 1-piperidiletíl-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 186-190°/0,02 mm de Hg, punto de fusión 52°; clorhidrato, punto de fusión 198°;
- 1-piperidiletíl-4-fenil-4-etil-2-pirrolidona, de punto de fusión 78-79°; clorhidrato, punto de fusión 230°;
- 1-dimetilaminopropil-4-fenil-4-etil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 153-156°/0,04 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 118-119°;
10. 1-piperidiletíl-4-fenil-4-metil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 69-70°; clorhidrato, punto de fusión 188°;
- 1-piperidilpropil-4-fenil-4-metil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 195-197°/0,05 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 140-141°;
15. 1-dimetilaminopropil-4-fenil-4-metil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 156°/0,05 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 163-164°;
20. 1-dimetilaminopropil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 224°/10 mm de Hg;
- 1-dimetilaminoetil-4-fenil-4-metil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 149°/0,05 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 203°;
25. 1-dietilaminoetil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 185°/0,07 mm de Hg;
- 1-dietilaminoetil-4-fenil-4-n-propil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 227°/11 mm de Hg;
- 1-dimetilaminoetil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 170°/0,02 mm de Hg; clorhidrato,
- 30.

255384 29 EN 5



punto de fusión 177°; bromometilato, punto de fusión 194°;

1-piperidilpropil-4-fenil-4-etil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 170°/0,005 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 160°;

5. 1-dimetilaminoetil-4-fenil-4-n-propil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 170°/0,05 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 167°;

10. 1-dimetilaminoetil-4-fenil-4-n-butil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 215°/12 mm de Hg; clorhidrato, punto de fusión 174°;

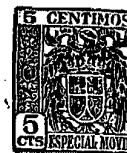
1-piperidilpropil-3-metil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 198°/0,002 mm de Hg.

15. El material de partida, 3-metil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de fusión 116-117°, necesario para producir 1-piperidilpropil-3-metil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, puede producirse formando una sal sódica en éter a base de acetonitrilo isopropilfenílico y amida sódica, tratando la sal sódica así obtenida con éster etílico del ácido alfa-bromopropiónico e hidrogenando el éster etílico resultante de ácido alfa-metil-beta-ciano-beta-isopropil-beta-fenilpropiónico en presencia de cobalto Raney.

20.

### E J E M P L O 2

25. Procediendo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, se preparó una suspensión de la sal sódica de 4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona a base de 100 g de 4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona y 29 g de metilato sódico. Se agregó la suspensión a una solución de 300 g de 1,4-dibromobutano en benceno y se calentó al reflujo hasta neutralidad. El bromuro sódico precipitado se filtró bajo succión. Se separaron por 30. destilación el dietilcarbonato, el benceno, y el 1,4-dibro-



255384

- mobutano no usado. El aceite viscoso residual se recogió en benceno y se calentó al reflujo con 150 g de piperidina durante 4 horas; luego se extrajo con ácido clorhídrico 3n y se trató finalmente con amoníaco. Volvió a obtenerse un
- %. aceite viscoso, que se recogió en benceno y luego se destiló. La 1-piperidilbutil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona así obtenida hirvió a 275-280°/12 mm de Hg. El clorhidrato se produjo tal como se ha descrito en el ejemplo 1, para obtener cristales solubles en agua y que funden a 151°.
10. Por el mismo procedimiento se obtuvo a base de la sal sódica de la 4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, trimetilenclorobromuro y piperidina, 1-piperidilpropil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de ebullición 193-195°/0,2 mm de Hg.
15. E J E M P L O 3
- 30 g de 4-fenil-4-n-propil-2-pirrolidona, 18 g de paraformaldehído y 40 cc de dietilamina se calentaron al reflujo durante 2 horas en 400 cc de etanol. Luego se concentró en vacío la mezcla reaccional, a una temperatura de baño de 70°. Se recogió el residuo en 200 cc de ácido acético al 30% y se le filtró. Se agregó amoníaco al filtrado para precipitar 1-dietilaminometil-4-fenil-4-n-propil-2-pirrolidona. Esta última fue convertida en clorhidrato agregando HCl etanólico. El clorhidrato cristalino resultó ligeramente soluble en agua y fundió a 116°.
- 20.
25. Siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo anterior, se produjeron los siguientes compuestos adicionales :
30. Clorhidrato de 1-piperidilmetil-4-fenil-4-n-propil-2-pirrolidona, de punto de fusión 169° (a base de 4-fenil-

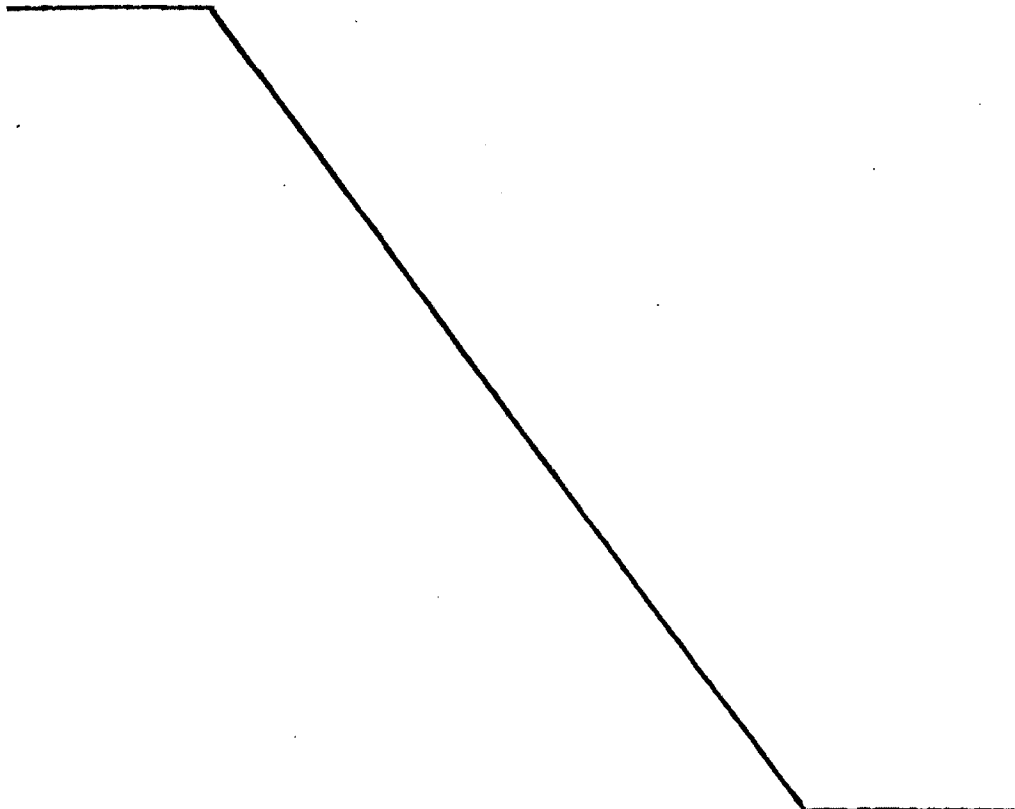


-4-n-propil-2-pirrolidona, formaldehido y piperidina);

clorhidrato de 1-piperidilmetil-4-fenil-2-pirrolidona, de punto de fusión 195-196° (a base de 4-fenil-2-pirrolidona);

5. 1-piperidilmetil-4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona, de punto de fusión 82° (a base de 4-fenil-4-isopropil-2-pirrolidona).

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.





255384<sup>29 E</sup>



dona, que puede llevar grupos alquilo en las posiciones 3 y 4, en su sal alcalinometálica y el hacer reaccionar dicha sal alcalinometálica con un halogenuro de aminoalquilo adecuadamente substituído.

5. 3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, el cual comprende el convertir una 4-aril-2-pirrolidona, que puede llevar grupos alquilo en las posiciones 3 y 4, en su sal alcalinometálica y el hacer reaccionar dicha sal alcalinometálica primeramente con un dihalogenuro de alquilenos y luego con una amina adecuadamente substituída.

10. 4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, el cual comprende el hacer reaccionar una 4-aril-2-pirrolidona, que puede llevar grupos alquilo en las posiciones 3 y 4, con una amina adecuadamente substituída, en presencia de formaldehído o de materiales que formen formaldehído.

15. 5. Procedimiento para la fabricación de pirrolidonas substituídas.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de enero de 1.960.

F. HOFFMAN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p. a:

JUAN IZERN METALLES  
P. F.