

264625

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

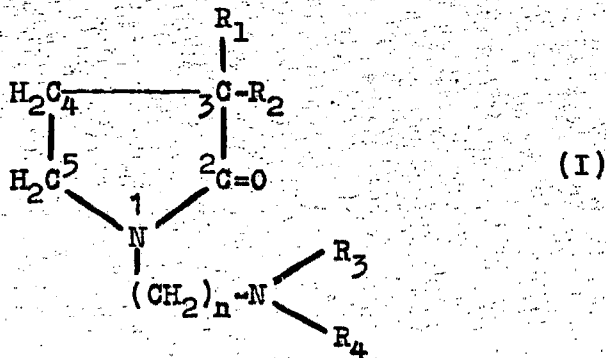
por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE PIRROLIDONAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a pirrolidonas substituídas y a un procedimiento para su fabricación.

Más particularmente, el invento se refiere a pirrolidonas substituídas representadas por la fórmula general





264625

en que n representa un número entero por valor de 1 a 6, R_1 representa arilo, R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno alkilo o bien R_3 y R_4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, representan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

5.

y a sales de adición de ácido de las mismas.

Resulta así evidente que los compuestos de este invento pueden considerarse en forma amplia como 1-(amino terciario-alkilo)-3-arilo-3-alkilo-pirrolidonas-(2) y sales de adición de ácido de las mismas.

10.

Como ejemplificación del alcance de la fórmula

(I) anterior, el símbolo R_1 puede significar un radical fenilo unido al átomo 3 de carbono del anillo pirrolidónico, radical que puede estar insustituído por uno o más grupos alkilo (especialmente metilo y etilo) o por átomos de halógeno (especialmente cloro y bromo); si existe más de un sustituyente, no hay necesidad de que estos sean idénticos. El otro sustituyente R_2 unido al átomo 3 de carbono del núcleo pirrolidónico es un radical alkilo, por ejemplo metilo, etilo, n-butilo, isobutilo, n-propilo o isopropilo.

15.

20.

El residuo amino terciario $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ puede ser

un radical dialkilamino en el que cada uno de los radicales representados por los símbolos R_3 y R_4 es un radical alkilo, por ejemplo metilo, etilo, isobutilo, etc. Asimismo, el residuo amino terciario puede ser un residuo heterocíclico-amino terciario, por ejemplo un radical en que los símbolos R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno, formen un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

25.



264625³ FE

Los valores ilustrativos del residuo amino terciario $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ incluyen así dimetilamino, dietilamino, metil-etil-amino, di(isopropil)amino, piperidino, piperazino, metil-piperazino, pirrolidino, morfolino y similares.

5. Como se ha indicado antes, el invento incluye sales de adición de ácido de bases de la fórmula (I) anterior, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos, tales como el ácido tartárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido etansulfónico y similares.

10. Las bases de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácido poseen propiedades antirreumáticas y son útiles como analgésicos. Pueden emplearse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos, sales o compuestos amónicos cuaternarios de los mismos, en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral, o parentérica. Para formar las preparaciones pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, gelatina de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser de forma sólida, por ejemplo pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o de forma líquida, por ejemplo soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes



264625

de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias útiles terapéuticamente.

5. Según este invento, las pirrolidonas substituídas se preparan por un procedimiento que comprende el transformar una 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) en un compuesto de la fórmula general (I). Esto puede efectuarse por varios métodos.

10. En una de las modalidades de realización, el invento proporciona un procedimiento para hacer los nuevos compuestos que comprende el condensar un derivado alcalinometálico de 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) con haluro omega-amino terciario-alkílico, con lo que se forma 1-(omega-amino terciario-alkil)-3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2). Así, en una

15. modalidad de realización, la pirrolidona de partida se hace reaccionar en un disolvente inerte, de preferencia en carbonato de dietilo, con metilato sódico, con lo que se forma la sal sódica correspondiente; y esta última se hace reaccionar con un haluro aminoalkílico. En lugar de metilato

20. sódico, se puede emplear también etilato sódico, metilato potásico o amida sódica.

25. En otra de sus realizaciones, el invento proporciona un procedimiento diferente para hacer los nuevos compuestos, procedimiento que comprende el condensar un derivado alcalinometálico de 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) con dihaluro de alqueno, con lo que forma 1-(omega-halo-alkil)-3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2), y el hacer reaccionar esta última con una amina secundaria, con lo

30. que se forma 1-(omega-amino terciario-alkil)-3-aril-3-



3 FEB

264625

alkil-pirrolidona-(2).

5. En otra todavía de sus realizaciones, el invento proporciona un tercer procedimiento para hacer los nuevos compuestos que comprende el condensar 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) con formaldehído y una amina secundaria, con lo que se forma 1-(amino terciario-metil)-3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2). En lugar de formaldehído, se pueden emplear también materiales que desprendan formaldehído, por ejemplo polímeros de formaldehído tales como el paraformaldehído.
- 10.

- Las pirrolidonas básicamente substituídas que así se obtienen pueden convertirse en sus sales, por ejemplo mediante tratamiento con soluciones acuosas o alcohólicas de ácidos orgánicos o inorgánicos a fin de originar sales de adición de ácido, como se ha descrito antes.
- 15.

- Los materiales de partida de este invento, las 3-aril-3-alkil-pirrolidonas-(2), constituyen una clase conocida de compuestos que pueden hacerse, por ejemplo, condensando aril-alkil-acetonitrilos, a través de sus sales alcalinas, con óxido de etileno, con lo que se forman alfa-aril-alfa-alkil-gamma-hidroxi-butironitrilos; ciclizando estos últimos con ácidos, con lo que se forman alfa-aril-alfa-alkil-gamma-hidroxi-butirolactonas; y tratando estas últimas con amoníaco.
- 20.

- El invento se revela con ulterior detalle en los ejemplos que siguen, los cuales tienen objeto ilustrativo pero sin implicar limitación. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.
- 25.

E J E M P L O 1.

30. 18,9 g de 3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2) se



disuelven en 300 cc de carbonato dietílico hirviendo y la solución se hace reaccionar con 5,8 g de metilato sódico. Con agitación, se destilan por una pequeña columna 50 cc de una mezcla de metanol y carbonato dietílico.

5. Se añaden 16 g de cloruro de dimetilaminoetilo y se refluye la mezcla durante 2 horas, con agitación. Se enfría la solución y la base que se ha formado se extrae con ácido clorhídrico diluido, se precipita con solución de hidróxido sódico, se extrae con benceno y el extracto bencénico se seca destilando el residuo en vacío. Se obtienen 26 g de 10. 1-dimetilaminoetil-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 194-197°/12 mm. El clorhidrato funde a 147°.

- De igual manera, siguiendo las indicaciones anteriores, se preparan los compuestos siguientes:

15. A base de 3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) y cloruro de dimetilaminoetilo: 1-dimetilaminoetil-3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición, 200°/12 mm. El clorhidrato funde a 171°.

20. A base de 3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) y cloruro de dietilaminoetilo: 1-dietilaminoetil-3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición, 171°/0,2 mm. El clorhidrato funde a 154°.

25. A base de 3-p-clorofenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) y cloruro de dimetilaminoetilo; 1-dimetilaminoetil-3-p-clorofenil-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición, 220°/12 mm. El clorhidrato funde a 204-205°.

A base de 3-p-clorofenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) y cloruro de dietilaminoetilo: 1-dietilaminoetil-3-p-clorofenil-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición,

30.



ción, 243°/14 mm. El clorhidrato funde a 157°.

5. A base de 3-(3',4'-dicloro-fenil)-3-isopropil-pirrolidona-(2) (punto de fusión, 123°) y cloruro de dimetilaminoetilo: 1-dimetilaminoetil-3-(3',4'-diclorofenil)-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición, 190°/0,2 mm. El clorhidrato funde a 195°.

10. A base de 3-(3',4'-dicloro-fenil)-3-isopropil-pirrolidona-(2) y cloruro de dietilaminoetilo: 1-dietilaminometil-3-(3',4'-dicloro-fenil)-3-isopropil-pirrolidona-(2); punto de ebullición, 205°/0,5 mm. El clorhidrato funde a 175°.

E J E M P L O 2.

15. 18,9 g de 3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2) se disuelven en 300 cc de carbonato dietílico hirviente y la solución se hace reaccionar con 5,8 g de metilato sódico. Con agitación, se destilan 50 cc de una mezcla azeotrópica de metanol y carbonato de dietilo. Se añaden 21 g de cloruro de dietilaminoetilo y se refluje la mezcla durante 2 horas, con agitación. Se enfría la mezcla y
20. luego se recoge en solución diluida de ácido clorhídrico la base que se ha formado, se la precipita con solución de hidróxido sódico, se la recoge en benceno y se lleva el extracto bencénico hasta sequedad. Después de destilar el residuo en vacío, se obtienen 28 g de 1-dietilaminoetil-
25. 3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 155-160°/0,08 mm. El clorhidrato funde a 128-129°.

E J E M P L O 3.

30. 18,9 g de 3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2) se convierten en la sal sódica en carbonato dietílico hirviente, de manera similar a la descrita en el ejemplo 1, y se



3 F

1025

5. refluye luego la sal sódica durante 2 horas con 16 g de cloruro de dimetilaminopropilo. Después de la elaboración final en la forma descrita en el ejemplo, se obtienen 23 g de 1-dimetilaminopropil-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 140°/0,02 mm. El clorhidrato funde a 116°.

EJEMPLO 4.

10. 21,7 g de 3-(p-tolil)-3-isopropil-pirrolidona-(2) se disuelven en 400 cc de carbonato dietílico hirviendo y a la solución se añaden 5,8 g de metilato sódico, con agitación vigorosa. A través de una pequeña columna se destilan 50 cc de una mezcla azeotrópica de alcohol metílico y carbonato dietílico. Se agregan 20 g de cloruro de omega-piperidino-propilo y se refluye la mezcla durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccional y la base que se ha formado se extrae con ácido clorhídrico diluido, se precipita con hidróxido sódico, se extrae con benceno y la solución bencénica se lleva hasta sequedad. Después de destilar el residuo en vacío, se obtienen 30 g de 1-(omega-piperidino-propil)-3-(p-tolil)-3-isopropil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 189-190°/0,05 mm.

EJEMPLO 5.

25. 18,9 g de 3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2) se hacen reaccionar con 5,8 g de metilato sódico en 300 cc de carbonato dietílico hirviendo. El alcohol metílico que se forma se elimina por destilación azeotrópica, como en el ejemplo, 1. Luego, con agitación, se añaden 17 g de 1-bromo-3-cloro-propano y se refluye la mezcla durante 90 minutos. Se enfría la mezcla, se la lava con agua y se evapora la solución orgánica. El residuo, un aceite



204625 3 FE

5. viscoso, se calienta con 20 g de piperidina, se recoge en ácido clorhídrico diluido la mezcla reaccional y se la precipita con solución de hidróxido sódico. El aceite que se precipita se recoge con benceno y la solución bencénica se lleva a sequedad. Después de destilar el residuo en vacío, se obtienen 26 g de 1-(omega-piperidino-propil)-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 190-191°/0,05 mm. El clorhidrato funde a 144°.

10. Calentando el aceite viscoso antes mencionado con 23 g de metilpiperazina, en lugar de piperidina, y realizando la elaboración final de la mezcla conforme a las indicaciones anteriores, se obtienen 26 g de 1-(omega-(4-metil-piperazino)-propil)-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), de punto de ebullición 205-207°/0,03 mm. El clorhidrato funde a 240°.

15. EJEMPLO 6.

20. 30 g de 3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) se refluyen en 300 cc de metanol con 15 g de paraformaldehído y 22 g de dimetilamina. Se separa por destilación el disolvente y se disuelve la mezcla en ácido clorhídrico diluido; se filtra la solución, se precipita el producto de la reacción con solución de hidróxido sódico, se le recoge en benceno y se concentra la solución bencénica. La 1-dimetilaminometil-3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) viscosa residual se neutraliza con cloruro de hidrógeno alcohólico y el clorhidrato formado se cristaliza por adición de éter. Los cristales incoloros, fácilmente solubles en agua, del clorhidrato de 1-dimetilaminometil-3-fenil-3-isopropil-pirrolidona-(2) funden a 143°.

25.

3 F



264925

EJEMPLO 7.

0,8 g de "Nipagine" (p-aminobenzoato de metilo) y 0,1 g de "Nipasol" (p-aminobenzoato de propilo) se disuelven a 90-100° en 200 cc de agua redestilada. A la mezcla se añaden 100 g de clorhidrato de l-piperidinopropil-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2) y se ajusta el pH a 6,85 por medio de hidróxido sódico l-n, después de lo cual se diluye la solución hasta 1000 cc por medio de agua redestilada. Esta solución se pone en ampollas de 5 cc que contienen 0,5 g de la substancia activa. La esterilización se efectúa de la manera ordinaria.

5.

10.

EJEMPLO 8.

20 g de clorhidrato de l-dimetilaminoetil-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), 3,8 g de lactosa, 0,6 g de almidón de maíz y 1 g de talco se mezclan juntos y se ponen en cápsulas de gelatina que contienen 200 mg de la substancia activa.

15.

EJEMPLO 9.

100 g de cloruro de l-dietilaminoetil-3-fenil-3-etil-pirrolidona-(2), 79,8 g de almidón de maíz, 100 g de lactosa, 0,2 g de estearina y 20 g de talco se mezclan íntimamente y se trituran. La masa obtenida se prensa para formar tabletas de 300 mg que se revisten con etilcelulosa y cera de carbono. Las tabletas contienen 100 mg de substancia activa.

20.

25.



3 FEB 60

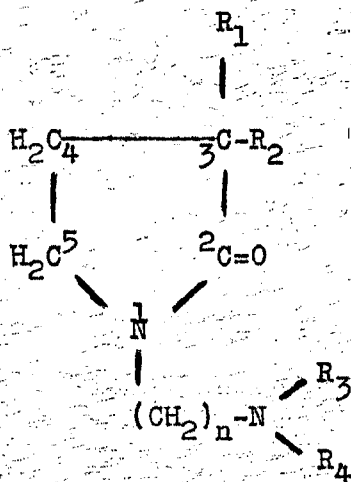
NOTA

204625

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 1226/60 del 4 de febrero de 1960 y nº 9879/60 del 1 de septiembre de 1960, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la fabricación de pirrolidonas sustituidas, que comprende el transformar una 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) en un compuesto de la fórmula general



en que n representa un número entero por valor de 1 a 6, R₁ representa arilo, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno alkilo o bien R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, representan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, y, si se desea, el convertir el producto así obtenido en una sal de adición ácida.

264625

3 FEB

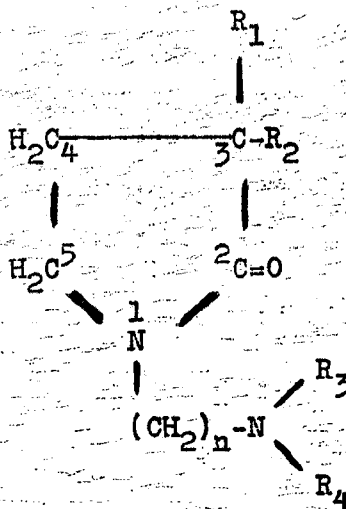


2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, que comprende el convertir una 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) en su derivado alcalinometálico y el hacer reaccional dicho derivado alcalinometálico con un haluro alquílico de amina terciaria.

3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, que comprende el convertir una 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) en su derivado alcalinometálico y el hacer reaccionar dicho derivado alcalinometálico primeramente con un dihaluro de alqueno y luego con una amina secundaria.

4. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, que comprende el hacer reaccionar una 3-aril-3-alkil-pirrolidona-(2) con formaldehído, o materiales que forman formaldehído, y una amina secundaria.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque una pirrolidona substituída de la fórmula general



264625

3 FEB



en que n representa un número entero por valor de 1 a 6, R_1 representa anillo, R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno alquilo o bien R_3 y R_4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno, representan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

o una sal de adición de ácido de la misma, de propiedad anti-reumática, se pone en forma medicinalmente aceptable, tal como tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, por medio de los excipientes usuales, sólidos o líquidos, empleados en farmacia.

5.

6. Procedimiento para la fabricación de pirrolidonas substituídas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 3 de febrero de 1961

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

p.a.

JAIME ICERN MIRALLES
P. P.