

432501

P.- 27.200

PD - 1168



302607

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 30 de julio de 1.964, con el nº 302.607

e n

E S P A Ñ A

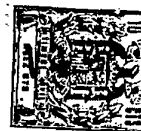
por VEINTE años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en Joseph Campau Avenue at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

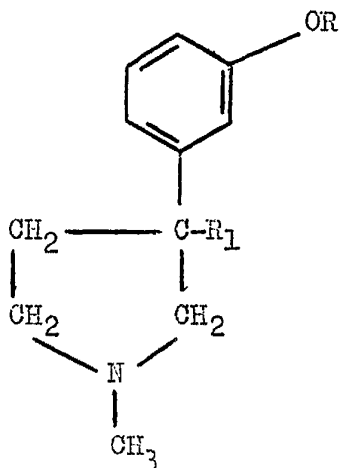
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE PI-
RROLIDINA"

Esta invención se refiere a un procedimiento pa
ra producir ciertos compuestos de pirrolidina y sales por
adición de ácido de los mismos. Más particularmente, la
invención se refiere a un procedimiento para producir com
puestos de pirrolidina que tienen en su forma de base li-
bre la fórmula

5



5



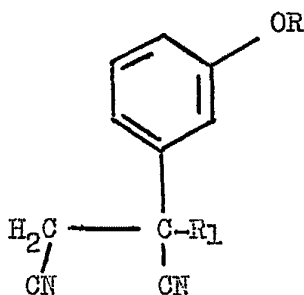
10

por metilación reductora; donde R representa hidrógeno, alcoholo inferior, o alcanohilo inferior, y R₁ representa un radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive. En la fórmula precedente, cuando R representa alcoholo inferior o alcanohilo inferior, es preferible un grupo alcoholo o alcanohilo de no más de 4 átomos de carbono, y de éstos se prefieren especialmente metilo y acetilo.

20

De acuerdo con la invención, los compuestos de pirrolidina que tienen en la forma de base libre la fórmula precedente, se producen por la reacción de un compuesto de dinitrilo de la fórmula

25



30

con hidrógeno y metanol en presencia de un catalizador de



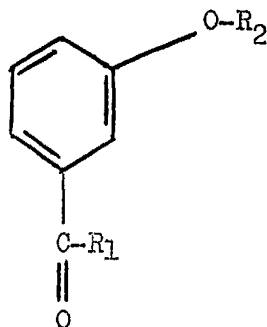
níquel Raney o cobalto Raney; donde R y R₁ son como se ha
definido antes, El procedimiento se lleva a cabo calentando
una mezcla del compuesto de dinitrilo, hidrógeno, metanol,
y el catalizador a una temperatura de aproximadamente
5 te 140-190°C, y a una presión de aproximadamente 100 at-
mósferas o mayor, hasta que se ha absorbido la cantidad
calculada de hidrógeno y la hidrogenación es sustancial-
mente completa. La temperatura preferida es 160-170°C y
la presión preferida es 110-160 atmósferas. Puede usarse
10 una cantidad de catalizador igual a aproximadamente 25%
en peso del compuesto de dinitrilo. El níquel Raney W2 es
un ejemplo de un catalizador preferido. Aunque se acostumbra
a llevar a cabo la reacción en un gran exceso de metanol
como disolvente, es también satisfactorio usar sola-
15 mente la cantidad teórica de metanol en presencia de un
disolvente no reaccionante, tal como tolueno o metilciclo-
hexano. El tiempo requerido para completar la reacción de-
pende de factores tales como la actividad del catalizador,
pero en casi todos los casos se completa sustancialmente
20 en menos de veinticuatro horas y generalmente en menos de
ocho horas; esto puede ser confirmado observando el cese
de la absorción de hidrógeno. Continuando la terminación
de la reacción, el producto se aísla directamente como la
base libre o, continuando el tratamiento con un ácido, co-
25 mo una sal por adición de ácido. Puesto que el producto
de la reacción es básico mientras que el material de par-
tida es esencialmente neutro, el tratamiento con un ácido
en el curso del aislamiento del producto de reacción es
un medio útil de purificación.

30 Las bases libres producidas de acuerdo con la



10 invención forman sales de adición de ácido con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Algunos ejemplos de ácidos que pueden usarse para la formación de sales farmacéuticamente aceptables son ácidos clorhídrico, bromhídrico, 5 sulfúrico, fosfórico, acético, propiónico, cítrico, tartárico, maleico y sulfámico. Tales sales de adición de ácido pueden prepararse haciendo reaccionar la base libre con un ácido en un disolvente no reactivo. Las sales por adición de ácido pueden ser convertidas en las bases libres por reacción con un reactivo alcalino, tal como hidróxido de sodio acuoso o bicarbonato de potasio acuoso. Las bases libres y las sales por adición de ácido producidas de acuerdo con la invención, así como los dinitrilos empleados como materiales de partida, existen en las formas 15 ópticas racémica, así como d- y l-, y la invención incluye el uso y producción de los isómeros ópticos separados, así como las sustancias racémicas o no resueltas. Cuando se desean los isómeros ópticos separados, se obtienen por procedimientos de resolución tales como formar una sal con un ácido ópticamente activo, realizar una cristalización fraccionada, y regenerar las formas d- y l- de la base libre. 20

25 Los dinitrilos empleados como materiales de partida en el procedimiento de la invención pueden obtenerse por una variedad de métodos. Por ejemplo, para producir los dinitrilos en los que R representa hidrógeno o alcohol inferior, una fenil alcohol cetona m- sustituida de la fórmula



10 donde R_1 es como se ha definido antes y R_2 representa hidrógeno o alcohol inferior, se calienta a reflujo con ciano-acetato de etilo, ácido acético, y β -alanina en benceno, con separación continua del agua formada en la reacción. El α -ciano- β -alcohólcinamato de etilo m-sustituído resultante se calienta a reflujo con cianuro de potasio o cianuro de sodio en etanol acuoso para dar un α -fenil- α -alcohólsuccinonitrilo m-sustituído. Las fenil

15 alcohol cetonas sustituidas con varios grupos m-alcoxi pueden obtenerse por reacción de los correspondientes compuestos m-hidroxi con un sulfato de dialcoholo en hidróxido de sodio acuoso-alcohólico, o por reacción con un haluro de alcoholo. Los dinitrilos empleados como materiales

20 de partida en los que R representa un grupo alcoholo inferior, pueden prepararse por reacción del correspondiente fenol con un anhídrido de ácido alcanico inferior o un haluro de ácido alcanico.

25 Los compuestos producidos de acuerdo con la invención poseen útil actividad analgésica, y tienen la aptitud de aliviar dolores fuertes sin producir los múltiples efectos secundarios de los analgésicos alcaloidales. En comparación con sustancias alcaloidales tales como morfina y codeína, no crean hábito. Pueden administrarse

30 tanto por vía oral como parenteral. Las sales por adición

302607



de ácido se prefieren cuando se desea mayor solubilidad en agua.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

5

Ejemplo 1:

Una mezcla de 23 g. de α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo y 6 g. de catalizador níquel Raney en 150 ml. de metanol se agita en una atmósfera de nitrógeno en un autoclave a una presión inicial de 126 kilos por centímetro cuadrado. Durante un período de dos horas, la mezcla se calienta a 170°C con un aumento en presión hasta 168 kilos por centímetro cuadrado. La mezcla se mantiene a esta temperatura hasta que ha sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno y la hidrogenación es sustancialmente completa. La mezcla se enfría y se filtra para separar el catalizador. El filtrado se evapora para dar el producto como un aceite residual. Este aceite se extrae con ácido clorhídrico 2N y el extracto ácido se hace básico. El aceite insoluble que se separa se extrae con éter, y el extracto en éter se evapora para dar un residuo de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; punto de ebullición, 118-121°C a 1 mm. El hidrocioruro se obtiene tratando una solución en éter de la base libre con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno en alcohol isopropílico, continuando la cristalización a partir de la mezcla alcohol isopropílico-éter, tiene punto de fusión de 133-135°C. El citrato se obtiene mezclando soluciones metanólicas de la base libre y ácido cítrico, y concentrando hasta un pequeño volumen.

10

15

20

25

30

3026(7)



Por el procedimiento precedente, con la sustitución de la misma cantidad de α -(m-etoxifenil)- α -etilsuccinonitrilo por el α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo, el producto es 1-metil-3-(m-etoxifenil)-3-etilpirrolidina.

Por el procedimiento precedente, con la sustitución de la misma cantidad de α -(m-metoxifenil)- α -butilsuccinonitrilo por el α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo, el producto es 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-butilpirrolidina.

Los materiales de partida se obtienen como sigue. Una mezcla de 191 g. de m-metoxibutirofenona, 165 g. de cianoacetato de etilo, 50 ml. de ácido acético, 10 g. de β -alanina, y 200 ml. de benceno se calienta a reflujo durante 44 horas, con separación continua del agua formada en la reacción. Después de las primeras 16 horas, se añade una cantidad adicional de 15 ml. de ácido acético y 10 g. de β -alanina, seguida, después de las primeras 24 horas, de una posterior de 10 ml. de ácido acético y 10 g. de β -alanina. Después del período de calentamiento, la mezcla se enfría, se diluye con éter, y se lava con varias porciones de agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio, y con solución saturada de cloruro de sodio, y se evapora. Los materiales de partida sin reaccionar se separan destilando el producto hasta 110°C a 0,1 mm. y desechando el destilado. El residuo es α -ciano- β -propil-m-metoxicinamato de etilo, adecuado para el uso sin posterior purificación. Una solución de este producto en 650 ml. de etanol absoluto se trata con una solución de 70 g. de cianuro de potasio en 100 ml. de agua, y la

32307



mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas.
El etanol se separa por destilación bajo presión reducida,
y la mezcla que queda se diluye con éter, se lava con
5 agua y con solución saturada de cloruro de sodio, y se
evapora para dar un residuo de α -(m-metoxifenil)- α -pro-
pilsuccinonitrilo. Para la purificación, se destila bajo
presión reducida; punto de ebullición 148-152°C a 0,2 mm.
Por sustitución en el procedimiento precedente de 191 g.
de m-etoxipropiofenona ó 206 g. de m-metoxivalerofenona
10 por la m-metoxibutirofenona, los productos obtenidos son
 α -(m-etoxifenil)- α -etilsuccinonitrilo y α -(m-metoxi-
fenil)- α -butilsuccinonitrilo. La m-etoxipropiofenona se
prepara por la adición alternada de sulfato de dietilo e
hidróxido de sodio en porciones divididas a una solución
15 de m-hidroxipropiofenona en etanol acuoso.

Ejemplo 2:

Una mezcla de 20,6 g. de α -(m-hidroxifenil)-
 α -propilsuccinonitrilo y 6 g. de catalizador níquel Ran-
20 ney en 200 ml. de metanol se agita en una atmósfera de
hidrógeno en un autoclave a una presión inicial de 142
kilos por centímetro cuadrado. Después de un período de
dos horas, la mezcla se calienta a 170°C con un correspon-
diente aumento en presión. La mezcla se mantiene a esta
25 temperatura hasta que ha sido absorbida la cantidad calcu-
lada de hidrógeno y la hidrogenación es sustancialmente
completa. La mezcla se enfría después y se filtra para se-
parar el catalizador, y el filtrado se evapora para dar
un producto residual aceitoso. Este producto aceitoso se
30 disuelve en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhí-



drico 2N. El extracto ácido se neutraliza con base y el producto insoluble que se separa se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se evapora para dar 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina; punto de ebullición 142-152°C a 0,3 mm. El hidrocioruro, punto de fusión 145-146°C, se obtiene tratando una solución de la base libre en éter con cloruro de hidrógeno.

El material de partida se obtiene como sigue. Una mezcla de 128 g. de m-hidroxibutirofenona, 450 g. de cianoacetato de etilo, 40 ml. de ácido acético, 8,0 g. de β -alanina, y 160 ml. de benceno se calienta a reflujo durante ocho horas, con separación continua del agua formada en la reacción. La mezcla se enfría, se lava con varias porciones de agua, y se destila bajo presión reducida para separar el disolvente y el cianoacetato de etilo sin reaccionar; para este propósito se desecha el destilado recogido a 1 mm. hasta una temperatura de baño de 150°C. El residuo es α -ciano- β -propil-m-hidroxicinamato de etilo, adecuado para el uso sin posterior purificación. Una solución de 197 g. de este producto en 300 ml. de etanol de 95 por ciento tibio, se trata con una solución de 42 g. de cianuro de sodio en 200 ml. de agua. Esta mezcla se calienta a reflujo con agitación durante siete horas, se enfría y se filtra. El material insoluble sobre el filtro se lava con etanol, y los líquidos de lavado con etanol se añaden al filtrado. El etanol se separa por evaporación bajo presión reducida, y después se añaden 400 ml. de benceno y 100 ml. de acetato de etilo y se pasa una corriente de dióxido de carbono a través de la mezcla durante 30 minutos. Se separa la fase orgánica, se lava con



5 agua, con ácido sulfúrico diluido, y después con cantidades adicionales de agua. La solución orgánica se evapora y el residuo se destila bajo presión reducida; el α -(m-hidroxifenil)- α -propilsuccinonitrilo se recoge a 183-190°C a 0,5 mm.

Ejemplo 3:

10 Una mezcla de 25,6 g. de α -(m-acetoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo, 6 g. de catalizador de níquel Raney, y 150 ml. de metanol se agita en una atmósfera de hidrógeno en un autoclave a una presión inicial de 126 kilos por centímetro cuadrado. La mezcla se calienta hasta 170°C por más de un período de dos horas, con un correspondiente aumento en la presión. La mezcla se mantiene a 15 170°C hasta que ha sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno y la hidrogenación cesa sustancialmente. La mezcla se enfría y se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora para dar un residuo aceitoso. El residuo aceitoso se disuelve en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 2N. Se separa el extracto ácido, se hace básico, y el producto precipitado se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se 20 evapora para dar 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; punto de ebullición 136-138°C a 0,7 mm. El hidrocloreuro se obtiene tratando una solución de la base libre en éter con cloruro de hidrógeno. 25

30 Por el procedimiento precedente, con la sustitución de la misma cantidad de α -(m-propioniloxifenil)- α -propilsuccinonitrilo por el α -(m-acetoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo, el producto es 1-metil-3-(m-propionilo

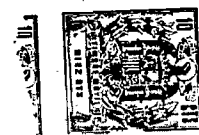
302607



xifenil)-3-propilpirrolidina.

Los materiales de partida se obtienen como sigue. Una mezcla de 8,56 g. de α -(m-hidroxifenil)- α -propilsuccinonitrilo, 30 ml. de anhídrido acético y 10 ml. de piridina se calienta a 90°C durante dos horas, se concentra bajo presión reducida y se diluye lentamente con agua, con enfriamiento externo para mantener la temperatura por debajo de 40°C. Si se requiere, se añade bicarbonato de sodio para hacer básica la mezcla, y el producto se extrae con éter. El éter se evapora para dar un residuo de α -(m-acetoxifenil)- α -propilsuccinonitrilo. Por el uso de la misma cantidad de anhídrido propiónico en lugar del anhídrido acético, el producto obtenido es α -(m-propioniloxifenil)- α -propilsuccinonitrilo.

La separación de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en sus isómeros ópticos puede llevarse a cabo como sigue. Una solución de 5,0 g. de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina no resuelta en 70 ml. de alcohol isopropílico caliente se mezcla con una solución de 9,0 g. de ácido (-)-di-p-toluoil-L-(+)-tartárico en 70 ml. de alcohol isopropílico caliente. Al enfriar, la sal (-)-di-p-toluoil-L-(+)-tartrato de (-)-1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina se separa; punto de fusión, 134°C, después de dos recristalizaciones a partir de alcohol isopropílico; $[\alpha]_D^{21,5} -90^\circ$. Una solución de 5,35 g. de esta sal tartrato ópticamente activa se hace básica con hidróxido de sodio acuoso, y la solución se extrae con cuatro porciones de 25 ml. de éter. El extracto de éter combinado se seca, se destila el éter, y se destila el residuo bajo presión reducida para obtener la desea



da (-)-1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; punto de ebullición, 120°C a 1 mm.; $\left[\alpha \right]_D^{21,5} -19,8^\circ$.

Los licores madres del alcohol isopropílico, a partir de los cuales se ha separado la sal tartrato del isómero levo, se evaporan hasta sequedad, se recoge el re-
5 siduo en agua, y se hace básica la solución con hidróxido de sodio acuoso. La solución se extrae con éter, se evapora el extracto en éter para separar el éter, y el aceite residual se disuelve en alcohol isopropílico. Se añade
10 ácido (+)-di-p-toluoil-D(-)-tartárico en alcohol isopropílico y la sal (+)-di-p-toluoil-D(-)-tartrato de (+)-1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina se recoge y se purifica por recristalización a partir de alcohol isopropílico; punto de fusión 134°C; $\left[\alpha \right]_D^{26} +89,7^\circ$. La con-
15 versión en la base libre, como se describe arriba para el isómero levo, da (+)-1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; punto de ebullición 120°C a 0,9 mm.; $\left[\alpha \right]_D^{26} +16,5^\circ$.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 1 de agosto de 1.963, bajo el
20 número 30645/63, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
30

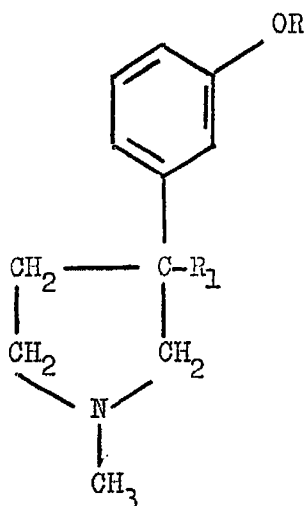


guientes:

1.- Un procedimiento para la producción de compuestos de pirrolidina de la fórmula

5

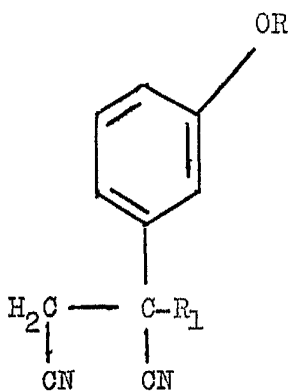
10



15

y sales por adición de ácido de los mismos caracterizado por que un compuesto de dinitrilo de la fórmula

20



25

30

es hecho reaccionar con hidrógeno y metanol en presencia de un catalizador de níquel Raney o cobalto Raney y, si se desea, el producto es convertido en una sal por adición de ácido; en donde R representa hidrógeno, alcoholo inferior o alcancilo inferior, y R₁ representa un radical alcoholo

302607



que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive.

5 2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina es producida a partir de alfa-(m-metoxifenil)-alfa-próvil succinonitrilo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina es producida a partir de alfa-(m-hidroxifenil)-alfa-próvil succinonitrilo.

10 4.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina es producida a partir de alfa-(m-acetoxifenil)-alfa-propil succinonitrilo.

15 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 1, 2, 3 ó 4 en el que el producto es convertido en una sal por adición de ácido.

6.- Un procedimiento para la producción de compuestos de pirrolidina.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

15 DIC. 1964

P. A.

302607