

737-271



1905

313327

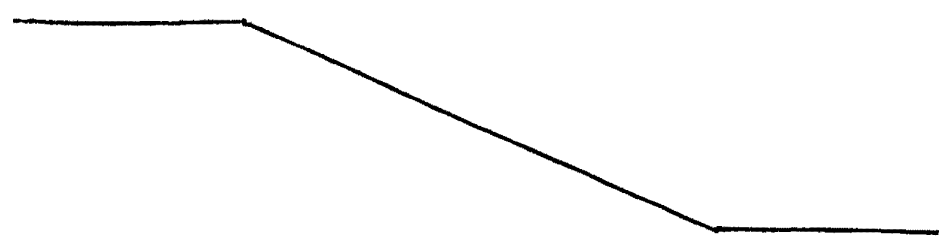
P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE PIROL", a favor de la firma italiana "SOCIETA' FARMACEUTICI ITALIA", residente en Largo Guido Donegani, 1-2, MILAN (Italia).

= . =

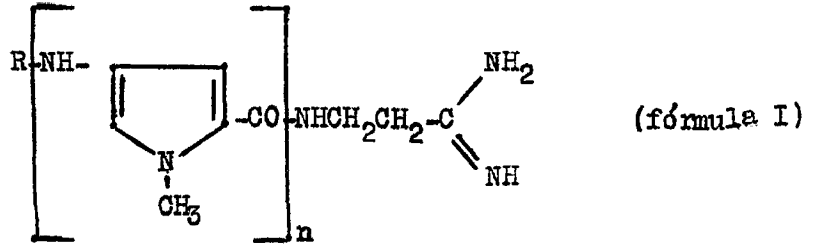
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirol que son útiles en la agricultura y en la terapia, y que tienen la siguiente fórmula estructural orgánica general:





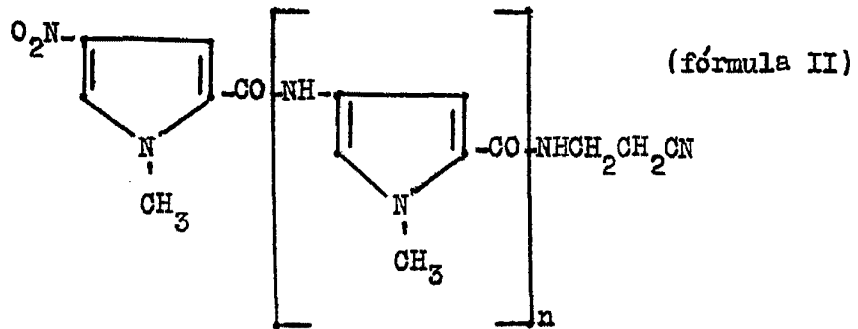
5.



en que R es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático o aromático, con 1 hasta 10 átomos de carbono; y n es 2 o 3; y sus sales atóxicas, por adición de ácidos orgánicos o inorgánicos.

Los materiales iniciales para la preparación de los nuevos compuestos de la invención son derivados de pirol que tienen la siguiente fórmula general:

15.



20.

en que n es 1 o 2.

25.

El beta-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxami-

3.5027



- do)-pirol-2-carboxamido]-propionitrilo (fórmula II, n = 1), que todavía no ha sido descrito en la literatura, puede ser preparado de la siguiente manera: ácido 1-metil-4-nitropirol-2-carboxílico se convierte en su cloruro por tratamiento con
5. cloruro de tionilo y luego se condensa con beta-aminopropionitrilo para proporcionar beta-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-propionitrilo. Esta última substancia se hidrogena primero catalíticamente para obtener beta-(1-metil-4-aminopirol-2-carboxamido)-propionitrilo, y luego se condensa con
10. cloruro de ácido 1-metil-4-nitropirol-2-carboxílico para proporcionar el material inicial deseado (fórmula II; n = 1).

- El beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-pirol-2-carboxamido]]-propionitrilo (fórmula II, n = 2), que todavía no ha sido descrito en la literatura, puede ser preparado de la siguiente manera: beta-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-propionitrilo (fórmula II, n = 1) se hidrogena primero para obtener beta-[1-metil-4-(1-metil-4-aminopirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-propionitrilo, y luego se condensa con cloruro de ácido 1-metil-4-nitropirol-2-carboxílico para proporcionar el material inicial deseado (fórmula II, n = 2).
- 15.
- 20.

- El procedimiento de la presente invención, para preparar los nuevos compuestos comprende someter un compuesto de la fórmula II a alcoholisis en presencia de cloruro de hidró-
- 25.

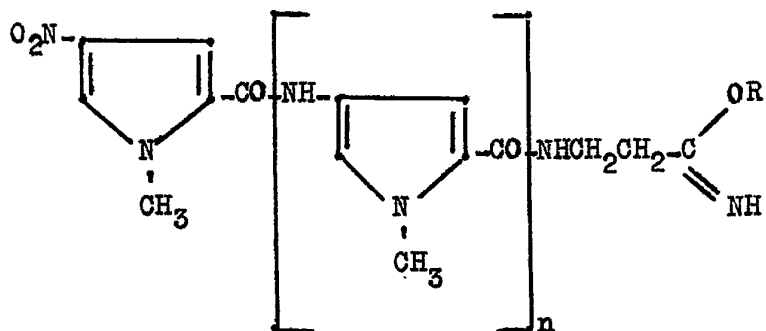


geno, eliminar el hidrocloreto de iminoéter resultante, hidrogenar catalíticamente el hidrocloreto de amidina resultante, y de ser conveniente, acilar y/o aislar el producto como base libre o sal por adición de ácido.

5. De acuerdo con una manera preferida de realizar el procedimiento de la invención, un material inicial de la fórmula II se hace reaccionar con un alcohol alifático inferior anhidro, por ejemplo metanol o etanol, en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro, y a aproximadamente 0°C.
10. Cuando la reacción se ha completado, los solventes se evaporan y así se obtiene un residuo en el cual está presente el correspondiente hidrocloreto de iminoéter, que tiene la siguiente fórmula:

(fórmula III)

15.



20.

- en que n es 1 o 2, y R' es un grupo alquilo inferior. El hidrocloreto de iminoéter de la fórmula III, en forma pura o cruda, se hace reaccionar con amoníaco gaseoso anhidro en un alcohol
25. alifático inferior anhidro, por ejemplo metanol o etanol, a

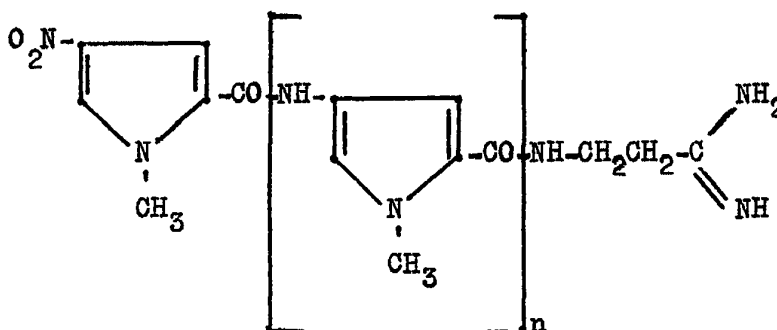


aproximadamente 0°C. Preferentemente, la reacción se completa a temperatura de ambiente. El producto que se separa de la mezcla de reacción, como hidrocloreto de amidina correspondiente, tiene la siguiente fórmula:

5.

(fórmula IV)

10.



15.

20.

en que n es 1 o 2. El hidrocloreto de amidina de la fórmula IV, disuelto o suspendido en un solvente tal como agua, ácido acético o clorhídrico acuoso diluido y un alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol o etanol, se hidrogena a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica, en presencia de un 5-10 por ciento de paladio sobre carbón vegetal, o dióxido de platino como catalizador.

25.

El producto resultante, que tiene la fórmula I (en la cual R es H) y que puede ser aislado como base libre o como sal, puede ser acilado con el anhídrido o cloruro o anhídrido mixto o éster de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático o aromático que tiene de 1 hasta 10 átomos de car-



bono, óptativamente en presencia de una amina terciaria, por ejemplo piridina, trietilamina o dimetilanilina. Derivados acílicos típicos son el formato, acetato, propionato, valerato, decanoato, beta-ciclopentil-propionato, benzoato, y beta-fenilpropionato.

5.

Los productos finales que tienen la fórmula I, pueden ser convertidos en las correspondientes sales atóxicas por adición de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo hidroclozuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, maleatos, ascorbatos, succinatos, benzoatos, o salicilatos.

10.

Los nuevos compuestos, preparados con arreglo al procedimiento de la presente invención, tienen propiedades biológicas interesantes que les confieren utilidad en aplicaciones agrícolas y en la terapéutica humana y veterinaria. Tienen propiedades fungicidas contra el añublo de la haba, causado por *Uromyces appendiculatus*; contra el añublo del clavel, causado por *Uromyces dianthi*; contra la roña de la pera, causada por *Fusicladium pirinum*; y contra *Cercospora beticola* y *Alternaria tenuis*. Son repelentes para roedores y pájaros; esto se ha demostrado, ofreciendo a estos animales alimentos conteniendo uno o más de los nuevos compuestos de la invención, rechazando los animales prácticamente estos alimentos. Esta propiedad es muy útil para proteger semillas y otros artículos contra el ataque por pájaros y roedores. Como fungicidas, los nuevos compuestos de la invención pueden ser usados en mezcla

15.

20.

25.



34377

con un vehículo sólido o líquido inerte, por ejemplo polvos o soluciones, y pueden ser espolvoreados, pulverizados o rociados sobre los vegetales que deben ser protegidos.

- Los nuevos compuestos preparados con arreglo al procedimiento de la invención, pueden ser usados en la terapéutica humana o veterinaria como agentes fungicidas, tripanocidas, bactericidas, contra protozoarios, virus y tumores. Tienen una actividad sorprendente que interfiere en los procesos reproductivos de los virus patógenos, y protegen las células de los tejidos animales contra infecciones causadas por virus, sin dar muestras de toxicidad. Tienen propiedades citostáticas interesantes con respecto a células de tejidos tumorosos, impidiendo el proceso de división de las células tanto 'in vitro' como 'in vivo', según lo demuestran ensayos realizados con diferentes especies de tumores experimentales en ratones. Para ser usadas en la terapéutica humana y veterinaria, las composiciones farmacéuticas preparadas mediante el procedimiento de la invención comprenden uno o más de los compuestos nuevos, preparados según el procedimiento de la invención, con un vehículo sólido o líquido terapéuticamente aceptable (diluyente o portador), según el modo de administración, que puede ser por vía bucal, rectal o parentérica.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:



E J E M P L O 1

Beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-aminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-pirrol-2-carboxamido]]-propionamida.

5.

200 cm³ de cloruro de tionilo se agregan a gotas a 100 g de ácido 1-metil-4-nitropirrol-2-carboxílico, preparado de la manera descrita en el J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1266. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se

10.

refluje durante una hora. El cloruro ácido, obtenido después de la separación completa del cloruro de tionilo en vacío, se disuelve en un litro de benceno y se agrega, con agitación, a una solución de 42 g de beta-aminopropionitrilo en 800 cm³ de agua conteniendo 70,5 g de bicarbonato sódico. La mezcla

15.

se agita a temperatura de ambiente durante la noche, luego el precipitado se recoge y se lava con agua. Se obtienen 100 g de beta-(1-metil-4-nitropirrol-2-carboxamido)-propionitrilo, que se funde a 135-137°C; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 240$ milimicras,

20.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 778$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 307$ milimicras, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 280$.

25.

8 g de este beta-(1-metil-4-nitropirrol-2-carboxamido)-propionitrilo en 140 cm³ de dimetilformamida y 70 cm³ de agua se hidrogenan a temperatura de ambiente, bajo presión atmosférica, en presencia de 2,7 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal. La solución se separa por filtración del catalizador y



- se diluye tres veces con agua, luego se trata con 3,4 g de bicarbonato sódico y con el cloruro de ácido 1-metil-4-nitropirol-2-carboxílico, obtenido a partir de 5,7 g del ácido libre preparado de la manera arriba descrita. La mezcla se agita durante la noche a temperatura de ambiente. Se obtiene un producto amarillo que se recoge, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua. El beta-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-propionitrilo (fórmula II, n = 1) se cristaliza a partir de etanol y se funde a 254-255°C. Rendimiento: 6,4 g; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 241 milimicras, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 561; λ_{max} 284 milimicras, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 650.
5. 10. 15. 20. 25.
- 5,9 g de este beta-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-propionitrilo se disuelven en 100 cm³ de dimetilformamida, se mezclan con 50 cm³ de agua y se hidrogenan en presencia de 2 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal, a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica. La solución, separada del catalizador por filtración, se trata con 3,5 g del cloruro de ácido 1-metil-4-nitropirol-2-carboxílico, preparado de la manera arriba descrita, para proporcionar 6,3 g de beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-pirol-2-carboxamido]]-propionitrilo (fórmula II, n = 2), que se recrystaliza a partir de dimetilformamida y agua, y se funde a 270°C (con descomposición).



- 4 g de este producto se suspenden en 160 cm³ de etanol absoluto, y una corriente de cloruro de hidrógeno anhidro se hace pasar en burbujas por esta suspensión hasta su saturación. La solución se evapora hasta sequedad, después de mantenerla durante la noche a 0-5°C. El residuo, que consiste en el iminoéter correspondiente (fórmula III, n = 2) se lava con éter dietílico anhidro, se suspende en 50 cm³ de etanol absoluto y luego se mezcla con 25 cm³ de amoníaco saturado con etanol a 0°C y saturado con amoníaco gaseoso, todavía a 0°C.
5. Después de mantenerlo a temperatura ambiente durante la noche, el producto obtenido se separa. El hidrocloreto de beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-pirol-2-carboxamido]]-propionamidina (fórmula IV, n= 2), se cristaliza a partir de metanol y se funde a 199-207°C; rendimiento: 4,2 g; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 240 micras, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 520; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 297, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 632.
10. 500 mg de este último producto, suspendidos en 15 cm³ de ácido acético y 1,5 cm³ de agua, se hidrogenan a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica en presencia de 200 mg de dióxido de platino Adams (PtO₂). El residuo se liofiliza y se disuelve en metanol y éter dietílico. De la solución orgánica, la beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-aminopirol-2-carboxamido)-pirol-2-carboxamido]-pirol-2-carboxamido]]-propionamidina (fórmula I, n = 3, R es H) se aisla como base libre o como sal atóxica por adición de ácido,
15. 20. 25.

3027



orgánico o inorgánico.

E J E M P L O 2

Hidrocloruro del compuesto del ejemplo 1.

- 5. 500 mg del compuesto cuya preparación se describe en el ejemplo 1, se tratan a 0°C con 5 cm³ del anhídrido mixto de ácido fórmico y ácido acético (HCOOCOCH₃). La mezcla se mantiene a 0-5°C durante la noche. Luego el exceso de anhídrido se descompone con hielo y la mezcla se liofiliza. El residuo se cristaliza a partir de ácido clorhídrico diluido. Se obtienen 300 mg de hidrocloruro de beta-[[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-formilaminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-pirrol-2-carboxamido]]-propionamidina, en forma de sustancia higroscópica blanca que se funde a 185-189°C;
- 10.
- 15. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236,5, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 573; $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 302, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 694.

E J E M P L O 3

Derivado acetílico del compuesto del ejemplo 1.

- 20. 500 mg del hidrocloruro cuya preparación se describe en el ejemplo 2 se tratan con 5 cm³ de ácido acético y 5 cm³ de anhídrido acético. La mezcla se deja durante 48 horas a temperatura de ambiente. Luego el derivado acetílico se recupera por precipitación a partir de éter dietílico anhidro.
- 25. El producto crudo se purifica por cromatografía en una columna de alúmina neutra. Se obtienen 180 g de hidrocloruro de



beta-[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-acetilaminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-pirrol-2-carboxamido]-propionamidina, que se funde a 199-205°C.

5. EJEMPLO 4

Derivado propionílico del compuesto del ejemplo 1.

De la misma manera que en el ejemplo 3 se obtiene el hidrocloreuro de beta-[1-metil-4-[1-metil-4-(1-metil-4-ciclopentil-propionilaminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-pirrol-2-carboxamido]-propionamidina, que se funde a 186-191°C.

EJEMPLO 5

15. Beta-[1-metil-4-(1-metil-4-aminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-propionamidina.

Procediendo como en el ejemplo 1, beta-[1-metil-4-nitropirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-propionitrilo (fórmula II, n = 1) se disuelve en etanol absoluto y se hace reaccionar con gas cloruro de hidrógeno anhidro a 0°C para obtener el correspondiente hidrocloreuro de iminoéter (fórmula III, n = 1). Este compuesto se disuelve en etanol y se hace reaccionar con amoníaco gaseoso a 0°C y se convierte en hidrocloreuro de beta-[1-metil-4-(1-metil-4-nitropirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-propionamidina (fórmula IV, n = 1).

= 13 =



3027

Este compuesto se hidrogena en presencia de dióxido de platino Adams (PtO_2) en ácido acético acuoso, y se reduce a beta-[1-metil-4-(1-metil-4-aminopirrol-2-carboxamido)-pirrol-2-carboxamido]-propionamidina (fórmula I, $n = 2$, R es H).

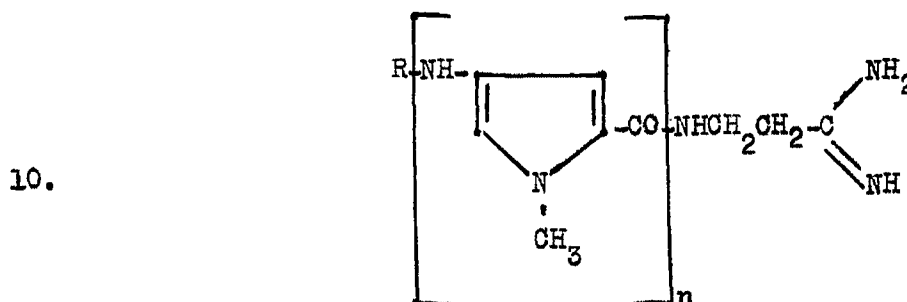
- - - - -



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declara como no practicado ni divulgado en España, lo comprendido en las siguientes reivindicaciones:

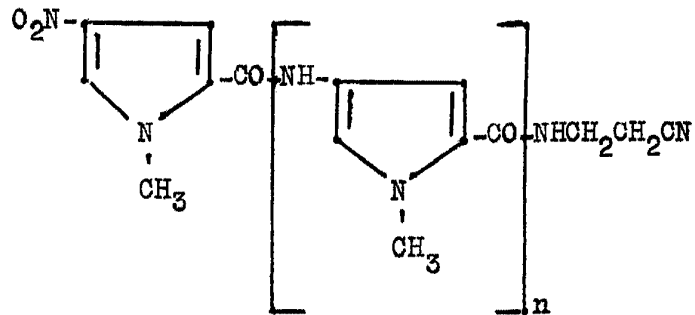
5. 1.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirol que tienen la siguiente fórmula:



15. en que R es H o el radical acilo de un ácido orgánico alifático, cicloalifático o aromático que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y n es 2 o 3, y sus sales atóxicas por adición de ácidos orgánicos o inorgánicos; caracterizado porque un compuesto de la siguiente fórmula:



5.



10.

en que n es 1 o 2, se hace reaccionar con un alcohol alifático inferior y ácido clorhídrico anhidro en condiciones anhidras y a aproximadamente 0°C para obtener el hidrocloruro de iminoéster correspondiente, y este producto se hace reaccionar con amoníaco anhidro en un alcohol alifático inferior anhidro a una temperatura desde 0°C hasta temperatura ambiente pa-

15.

ra proporcionar el hidrocloruro de amidina correspondiente, y este producto se hidrogena a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica en presencia de un catalizador elegido de entre el grupo de dióxido de platino y paladio sobre carbón vegetal para obtener el derivado amínico correspondiente, y

20.

optativamente este producto se acila de manera conocida con un compuesto elegido de entre el grupo consistente en el cloruro, anhídrido, anhídrido mixto y éster de un ácido orgánico alifático, cicloalifático o aromático que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, optativamente en presencia de una amina terciaria para obtener el acilamino-derivado correspondiente, y

25.

optativamente este producto se hidrogena a temperatura de ambiente y bajo presión atmosférica en presencia de un catalizador elegido de entre el grupo de dióxido de platino y paladio sobre carbón vegetal para obtener el derivado amínico correspondiente, y



éste se transforma optativamente de manera conocida en sus sales atóxicas, por adición de ácidos orgánicos o inorgánicos.

5. 2.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de pirol.

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

Madrid, a 24 de mayo de 1965.

p. a.