

323.829

P.-31.499

290/66

Int. Cl. 3 Coz D 207/20, Coz C85/24 // AKIK 31/40

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 4 de Marzo de 1966, con el número 323.829

e n

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD., entidad japonesa establecida en 3 Doshomachi 4-Chome, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE PIRROLIDINIO"

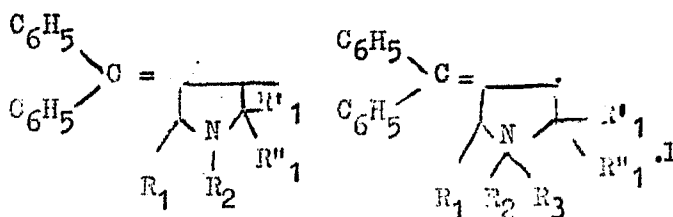
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de pirrolidinio, que comprende hacer reaccionar derivados 1-sustituidos de 3-difenilmetileno pirrolidina (I) con haluros de alcoholo (II), dando derivados 1,1-disustituidos de 3-difenilmetileno pirrolidinio (III).

La reacción de la presente invención se efectúa según el siguiente esquema:

temperatura de reacción aplicada es distinta según una variedad de haluros de alcoholo, pero no está particularmente limitada.

5 Los derivados 1,1-disustituídos de 3-difenilmetilén pirrolidinio (III) obtenidos por la presente invención son compuestos nuevos y son útiles como medicinas que tienen fuerte actividad similar a la de la atropina.

10 Los materiales de partida (I) de la presente invención, tienen también actividad similar a la de la atropina. Al convertir los materiales de partida (I) en los compuestos buscados (III), la actividad aumenta con eficacia. Por ejemplo, la actividad de anti-acetilcolina de los materiales de partida (I) y de los compuestos buscados (III) se muestra en la siguiente Tabla:



R ₁	R ₂	R ₃	Actividad anti-acetilcolina ED 50 (g/ml)	Actividad anti-acetilcolina ED 50 (g/ml)
CH ₃	CH ₃	CH ₃	6 x 10 ⁻⁷	7 x 10 ⁻⁸
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	6 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁸
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁸
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	6 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁸
CH ₃	C ₃ H ₇ (iso)	C ₃ H ₇ (iso)	5 x 10 ⁻⁷	4 x 10 ⁻⁸
H	CH ₃	CH ₃	7 x 10 ⁻⁷	3 x 10 ⁻⁷

En la Tabla anterior, R¹ y R² son átomos de hidrógeno.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la realización de la presente invención.

5

Ejemplo 1

Se disuelve 1-metil-2-propil-3-difenilmetilénpirrolidina en metanol, y se añade a la solución un exceso de yoduro de metilo. La mezcla se calienta durante 1 hora en un baño de agua, y luego se deja reposar durante una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración y se recristalizan con metanol, dando unos cristales como agujas amarillas claras, de yoduro de 1,1-dimetil-2-propil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 264°C (descomposición); rendimiento 90,8%.

10
15 Análisis.- Calculado para C₂₂H₂₈NH: C, 60,97; H, 6,47; N, 3,23
Hallado : C, 60,53; H, 6,22; N, 3,16

Ejemplo 2

Se disuelve 1,2-dimetil-3-difenilmetilénpirrolidina en metanol, y se añade a la solución un exceso de yoduro de metilo. La mezcla se calienta durante 4 horas en un baño de agua, y luego se separa el metanol por destilación. Los cristales precipitados se recristalizan con tetrahydrofurano, produciendo unos cristales pulverulentos amarillos claros de yoduro de 1,1,2-trimetil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 105 a 107°C; rendimiento 86,0%.

20
25

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{24}NI \cdot 2H_2O$: C, 57,97; H, 6,06
Hallado: C, 57,81; H, 5,63.

De la misma forma se obtienen los siguientes com-
puestos:

5 Yoduro de 1,2-dimetil-1-isopropil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f., 217°C; rendimiento, 65%.

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{28}NI$: C, 60,93; H, 6,51; N, 3,23
Hallado: C, 60,63; H, 6,67; N, 3,50

10 Yoduro de 1,2-dimetil-1-etil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f., 191 a 192°C.

Yoduro de 1,1-dimetil-2-etil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f. 203,5°C; cristales incoloros.

Análisis. Calculado para $C_{20}H_{26}NI \cdot H_2O$: C, 57,67; H, 6,41; N, 3,20
Hallado: C, 57,86; H, 6,39; N, 3,34

15 Yoduro de 1-metil-1,2-dietil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f., 222 a 224°C.

Yoduro de 1,1-dimetil-2-n-butil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f., 230 a 232°C; cristales incoloros en for-
ma de agujas.

20 Análisis. Calculado para $C_{23}H_{30}NI$: C, 61,74; H, 6,71; N, 3,15
Hallado: C, 61,83; H, 6,40; N, 3,11

Yoduro de 1,1-dimetil-2-fenil-3-difenilmetilénpi-
rrolidinio; p.f., 212 a 213°C; cristales pulverulentos de co-
lor amarillo pálido.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{36}NI \cdot H_2O$: C, 61,86; H, 5,77
Hallado: C, 62,37; H, 5,00.

Ejemplo 3

5 Se disuelven en metanol 1,6 g de 1,2-dimetil-3-difenilmetilénpirrolidina, y se añaden a la solución 5,6 g de yoduro de n-butilo. La mezcla se trata igual que en el ejemplo 1, dando 1,8 g de yoduro de 1,2-dimetil-1-n-butil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 135 a 136°C.

10 Análisis. Calculado para $C_{23}H_{30}NI$: C, 61,74; H, 6,76; N, 3,13
Hallado: C, 61,84; H, 6,84; N, 3,95

Los siguientes compuestos se obtienen de igual forma que antes:

Yoduro de 1,2-dimetil-1-etil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 158 a 162°C.

15 Yoduro de 1-metil-1,2-dietil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 170 a 172°C.

Ejemplo 4

20 Se calientan a 80°C, en un recipiente herméticamente cerrado, 17,9 g de 1-etil-2-metil-3-difenilmetilénpirrolidina y 14,2 g de bromuro de etilo. La mezcla se trata igual que en el ejemplo 1, dando 24,4 g de bromuro de 1,1-dietil-2-etil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 216 a 218 grados centígrados (descomposición).

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{28}NI$: C, 68,38; H, 7,30; N, 3,72
Hallado: C, 68,50; H, 7,16; N, 3,46

Los siguientes compuestos se obtienen igual que antes:

5 Yoduro de 1,1-di-*o*-etil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 216°C; rendimiento, 75%.

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{28}NI$: C, 60,97; H, 6,51; N, 3,23
Hallado: C, 60,51; H, 6,66; N, 2,98.

10 Yoduro de 1,1-di-*i*-etil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 209 a 210°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{26}NI$: C, 60,14; H, 6,35; N, 3,33; I, 30,27.

Hallado: C, 60,16; H, 6,32; N, 3,36;

I, 30,26.

15 Yoduro de 1,1-di-*n*-propil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 186 a 187°C.

Análisis: Calc. para $C_{23}H_{30}NI$: C, 61,74; H, 6,75; N, 3,12; I, 28,36

Hallado: C, 61,66; H, 6,80; N, 3,20; I, 28,40

20 Yoduro de 1,1-dimetil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 207°C.

Análisis. Calc. $C_{19}H_{22}NI$: C, 58,33; H, 5,67; N, 3,58.

Hallado: C, 58,15; H, 5,63; N, 3,48.

Yoduro de 1,1-dimetil-3-ciclohexil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f., 267°C.

Análisis. Calculado para $C_{25}H_{32}NI$: C, 63,42; H, 6,81; N, 2,96
Hallado: C, 63,88; H, 6,87; N, 3,45

5 Yoduro de 1,1-dimetil-2-ciclopentil-3-difenilmetil-
lénpirrolidinio; p.f., 264 a 266°C.

Análisis. Calculado para $C_{24}H_{30}NI$: C, 62,74; H, 6,53; N, 3,05
Hallado: C, 62,74; H, 6,75; N, 2,59

Ejemplo 5

10 En un recipiente herméticamente cerrado se calien-
ta 1,2-dimetil-3-difenilmetilénpirrolidina y bromuro de
metilo, y luego se trata como en el ejemplo 4, dando bro-
muro de 1,1,2-trimetil-3-difenilmetilénpirrolidinio; p.f.,
181°C; rendimiento, 88%.

15 Análisis: Calculado para $C_{20}H_{24}NBr \cdot 2H_2O$: C, 65,39; H, 6,36;
N, 3,81.

Hallado: C, 65,06; H, 7,07;
N, 3,67.

Ejemplo 6

20 Se disuelve en metanol 1-etil-2,5-dimetil-3-difenil-
metilénpirrolidina, y se añade a la solución un exceso de
yoduro de metilo. La mezcla se calienta durante una hora
en un baño de agua y luego se deja reposar durante una no-
che. Se separan por filtración los cristales precipitados

y se recristaliza con metanol, produciendo yoduro de 1-
-1,2,5-trimetil-3-difenilmetileno-pirrolidinio; p.f., 194
a 196°C.

Análisis. Calculado para $C_{22}H_{28}NI$: C, 60,97; H, 6,51; N, 3,23

5

Hallado: C, 61,32; H, 6,94; N, 2,92

El siguiente compuesto se obtiene tratando 1,2,5,5-
tetrametil-3-difenilmetileno-pirrolidina y yoduro de etilo
de la misma forma que antes:

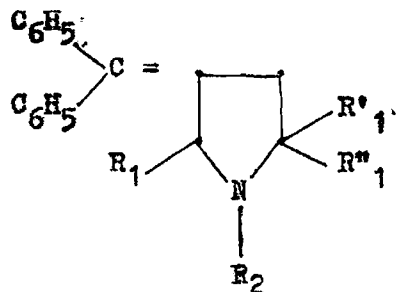
10 Yoduro de 1-etil-1,2,5,5-tetrametil-3-difenilmeti-
lenpirrolidinio; p.f., 242°C.

- N O T A -

Los puntos de invención propia, pero no nueva, es-
tablecida, practicada ni divulgada en España, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

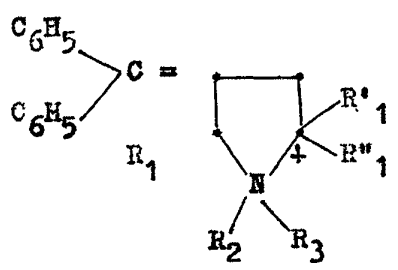
15

1.- Un procedimiento para la preparación de deriva-
dos de pirrolidinio que comprende hacer reaccionar deriva-
dos 1-sustituídos de -3-difenilmetileno-pirrolidina que tie-
nen la fórmula general:



(en la cual R_1 , R'_1 y R''_1 , iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, grupos alcoholo o grupos arilo) con halogenuros de alcoholo que tienen la fórmula general: R_3X (en la cual R_3 es grupo alcoholo; X es átomo de halógeno) para proporcionar derivados de 1,1-di-sustituido-3-difenilmetileno-pirrolidinio que tienen la fórmula general

5



(en la cual R_1 , R'_1 , R''_1 , R_2 , R_3 y X son los mismos que anteriormente).

10

2.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidinio.

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

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

Madrid, 12 AGO. 1966

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder

