

27 AB



3260511

P - 31.783

PD-1218

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

326051

en

E S P A Ñ A

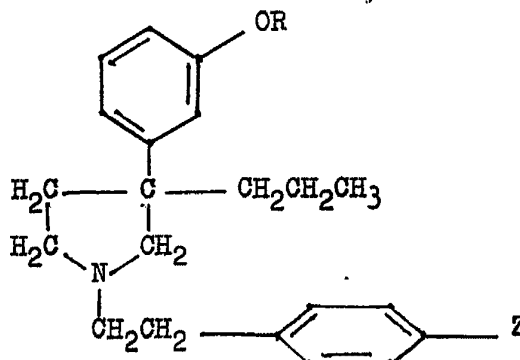
por VEINTE años

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 NUEVOS COMPUESTOS DE PIRROLIDINA"

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de pirrolidina. Más particularmente, el invento se refiere a nuevos compuestos de 1-araalcohol-3-aril-3-propilpirrolidina de fórmula:

5



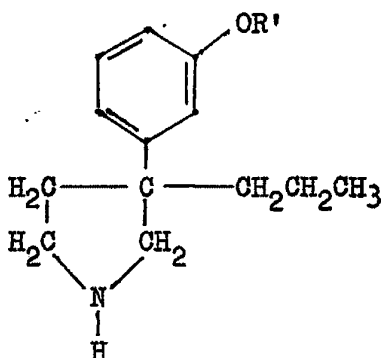
326051

27 AB



a sales de éstos, y a métodos para la producción de los precedentes compuestos; en que R representa hidrógeno, alcohol inferior o alcancilo inferior, y Z representa hidrógeno, amino(-NH<sub>2</sub>), o nitro (-NO<sub>2</sub>). Cuando R representa alcohol inferior, es un radical alcoholo de no más de 4 átomos de carbono. Cuando R representa alcancilo inferior, es un radical alcancilo de no más de 4 átomos de carbono.

De acuerdo con el invento, los compuestos de la precedente fórmula en que R representa alcohol inferior o alcancilo inferior y sus sales, pueden ser producidos haciendo reaccionar un compuesto de pirrolidina que tiene en la forma de base libre la fórmula:



con un halogenuro de fenetilo de fórmula:



en que R' representa alcohol inferior o alcancilo inferior; X representa halógeno, preferiblemente cloro o bromo; y Z es tal como se define anteriormente, y así representa hidrógeno, amino o nitro. Sin embargo, para altos rendimientos y con el fin de que las reacciones secundarias oponentes sean hechas mínimas, los mejores resultados de este procedi-



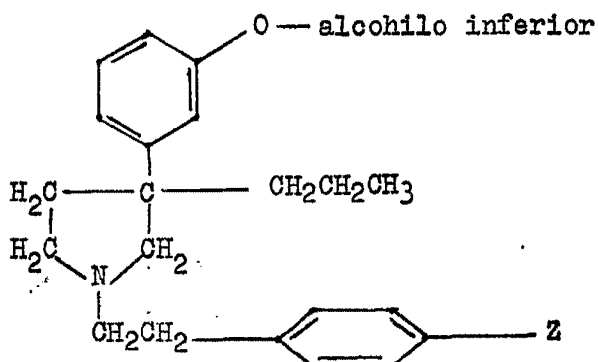
miento se obtienen cuando Z representa hidrógeno o nitro. El compuesto de pirrolidina y el halogenuro de fenetilo pueden ser empleados en cantidades aproximadamente equimolares aunque es deseable emplear hasta un exceso moderado del halogenuro de fenetilo. El procedimiento se lleva a cabo en una cualquiera de una variedad de disolventes no reactivos. Algunos ejemplos de disolventes apropiados son éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, dietilenglicol dimetil éter, dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y éter de petróleo; amidas terciarias tales como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona; y alcanoles inferiores tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico. Un disolvente preferido es la dimetilformamida. El tiempo y la temperatura de reacción no son críticos y se acostumbra llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente durante hasta aproximadamente 24 horas. Si se desea se pueden utilizar también temperaturas hasta de aproximadamente 150°C con tiempos de reacción más cortos. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de al menos la cantidad calculada de una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico o bicarbonato potásico, que reacciona con el halogenuro de hidrógeno formado como subproducto. Cuando R' representa alcancillo inferior, se prefiere utilizar bajas temperaturas y añadir la base en pequeñas porciones según avanza la reacción. El producto es aislado en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido por ajuste del pH según se requiera.

También de acuerdo con el invento, los fenoles del invento, es decir los compuestos en que R representa hidróge-

326051



no, y sales de los mismos, pueden ser producidos haciendo reaccionar un compuesto que tiene en forma de base libre la fórmula:



- 5 con un reaccionante ácido capaz de romper el enlace éter; donde Z es tal como se define anteriormente. El tratamiento con un reaccionante ácido es seguido, cuando es necesario, por descomposición de un complejo intermedio de aluminio o boro que se puede formar. Algunos ejemplos de reaccionantes ácidos apropiados son ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, bromuro de hidrógeno en ácido acético, cloruro de aluminio en disulfuro de carbono, cloruro de aluminio en nitrobenceno, bromuro de aluminio en benceno, clorhidrato de piridina y tribromuro de boro. El reaccionante ácido pre-
- 10 ferido es ácido bromhídrico al 48% (ebullición constante), o tribromuro de boro. Con ácido bromhídrico se prefiere utilizar un gran exceso de este reaccionante como disolvente. Un disolvente adicional no es necesario, y la reacción se lleva a cabo comúnmente durante 1 a 3 horas a la temperatura de reflujo, aunque si se desea, se puede utilizar un
- 15 tiempo de reacción de 30 minutos a 16 horas aproximadamente a 50-175°C. En el caso de tribromuro de boro se acostumbra llevar a cabo la reacción en un disolvente no reactivo tal
- 20



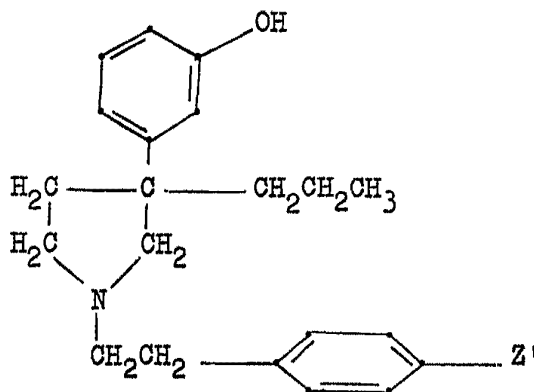
326051

27 APR



con un agente hidrolítico; en que Z es tal como se define anteriormente. Algunos ejemplos de agentes hidrolíticos apropiados son soluciones acuosas de bases o ácidos. Un agente preferido es una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino. Es deseable utilizar también un disolvente adicional, preferiblemente una alta proporción de un alcohol inferior tal como metanol, etanol, o alcohol isopropílico. Se utiliza al menos la cantidad calculada y preferiblemente hasta un considerable exceso del agente hidrolítico. Aunque el tiempo y la temperatura de la reacción no son críticos, se acostumbra llevar a cabo la hidrólisis a una temperatura entre 15 y 150°C, a la temperatura de reflujo durante 15 minutos a 48 horas, utilizándose los tiempos de reacción más largos a las temperaturas más bajas. Las condiciones preferidas consisten en calentar los reaccionantes en un alcohol inferior acuoso a la temperatura de reflujo durante 1 a 3 horas. El producto es aislado en forma de la sal fenolato, en forma del fenol libre, o en forma de una sal de adición de ácido por ajuste del pH según se requiera.

Además, también de acuerdo con el invento, los esteres del invento, es decir los compuestos en que R representa alcanolo inferior, y sales de los mismos, pueden ser producidos haciendo reaccionar un compuesto de pirrolidina de fórmula:



o un derivado reactivo del mismo, con un ácido alcanoico inferior o un derivado reactivo del mismo; en que Z' representa hidrógeno o nitro. Algunos ejemplos de derivados reactivos apropiados del compuesto de pirrolidina son las sales fenolato y las sales de adición de ácido. Algunos ejemplos de derivados reactivos apropiados del ácido alcanoico inferior son los halogenuros de ácido y el anhídrido de ácido. Se utiliza al menos aproximadamente la cantidad calculada y preferiblemente un exceso del ácido alcanoico inferior o de su derivado reactivo. Aunque la reacción se puede desarrollar sin un disolvente adicional, se acostumbra emplear un disolvente no reactivo. Algunos ejemplos de disolventes apropiados son aminas terciarias tales como trietilamina, N,N-dimetilanilina, quinoleína, y piridina; éteres tales como dibutil éter, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos, hidrocarburos halogenados; y amidas terciarias. La reacción se conduce preferiblemente en la presencia de un catalizador ácido o básico. Cuando el reaccionante es un ácido alcanoico inferior un catalizador apropiado es un ácido mineral. Cuando el reaccionante es un anhídrido de ácido, un catalizador apropiado es una

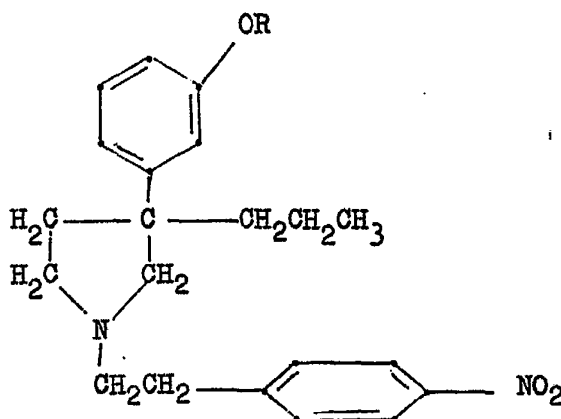
32605 ↑

27 A



amina terciaria. Un método preferido en el que desarrollar la reacción es un anhídrido de ácido en piridina, en que la piridina desempeña las funciones tanto de disolvente como de catalizador. El tiempo y la temperatura de la reacción no son críticos pero en general se utiliza una temperatura superior y un tiempo de reacción más largo cuando un ácido alcanoico inferior es el reaccionante en vez de uno de sus derivados reactivos. Con una solución de anhídrido de ácido en piridina se acostumbra llevar a cabo la reacción a una temperatura de 75-150°C durante 30 minutos a 6 horas, aunque se pueden utilizar temperaturas tan bajas como la temperatura ambiente e inferiores, si el tiempo de reacción es alargado hasta aproximadamente 24-48 horas. El producto es aislado en forma de la base libre o como una sal de adición de ácido por ajuste del pH según se requiera.

También todavía de acuerdo con el invento, las aminas primarias del invento, es decir los compuestos en que Z representa amino, y sales de los mismos, pueden ser producidos haciendo reaccionar un compuesto que tiene en forma de base libre la fórmula:





con un agente reductor, en que R es tal como se define anteriormente. La reducción se puede efectuar por hidrogenación catalítica o por agentes reductores químicos suaves o débiles capaces de producir la reducción del grupo nitro en un grupo amino. Cuando el procedimiento se efectúa por hidrogenación catalítica, algunos catalizadores apropiados son catalizadores de metal noble tales como platino y paladio, incluyendo sus óxidos o hidróxidos, opcionalmente soportados sobre un soporte. El paladio sobre carbón vegetal es un catalizador preferido. Algunos ejemplos de disolventes apropiados para la reacción son agua; alcanoles inferiores; éteres; y amidas terciarias. Un disolvente preferido es un alcohol inferior tal como etanol. Cuando el material de partida es un fenol libre o un fenil éter, se prefiere añadir una pequeña cantidad de un ácido mineral acuoso a la mezcla de reacción. La hidrogenación avanza fácilmente a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas y así, aunque se pueden utilizar también temperaturas y presiones mayores, éstas son innecesarias. Se pueden utilizar también agentes reductores químicos; por ejemplo se puede utilizar cloruro estannoso como un agente reductor especialmente cuando el material de partida es un fenol libre o un éter. El producto es aislado en forma de una sal fenolato, en forma de la base libre, o en forma de una sal de adición de ácido por ajuste del pH según se requiera.

Las bases libres del invento forman sales de adición de ácido con uno cualquiera entre una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Se forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por reacción con

326051 27 AB



ácidos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, maléico y pamóico. Los fenoles del invento forman también sales fenolato con una cualquiera entre una variedad de bases tales  
5 como hidróxido sódico, carbonato potásico y aminas fuertemente básicas. Las bases libres y las formas de sal son mutuamente convertibles por ajuste del pH. Difieren en las propiedades de solubilidad pero en general por lo demás son equivalentes para los fines del invento. Si se desea,  
10 los compuestos del invento pueden ser obtenidos también en formas ópticamente activas utilizando un derivado de pirrolidina ópticamente activo como material de partida, o separando un producto final ópticamente inactivo por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo.  
15

Los compuestos del invento son útiles como agentes farmacológicos y como intermedios químicos. Son de valor particular como agentes analgésicos a causa de que tienen la capacidad de aliviar dolores fuertes sin producir los  
20 efectos secundarios comúnmente asociados con la utilización de analgésicos de alcalóides. Los compuestos pueden ser administrados oralmente o parenteralmente, pero se prefiere la administración oral. Un compuesto preferido del invento es 1-fenetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina, especialmente en forma libre y en la forma de sus sales  
25 de adición de ácido. Este compuesto es un agente analgésico excepcionalmente potente y tiene una actividad aliviadora del dolor mucho mayor que compuestos de estructura química algo similar.

30 El invento es ilustrado por los siguientes ejem-



plos:

Ejemplo 1:

Una mezcla de 30 g de 3-(m-metoxifenil)-3-propil  
pirrolidina, 30 g de bromuro de fenetilo, 45 g de carbona-  
5 to potásico y 250 ml de dimetilformamida, es agitada a la  
temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla es diluida  
con 700 ml de agua y es extraída con éter. El extracto en  
éter es lavado con agua, es secado y evaporado para dar un  
residuo de 1-fenetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina  
10 en forma de un aceite; p. de eb. 178-184°C a 0,5 mm. El  
clorhidrato es obtenido tratando una solución etérea de la  
base libre con cloruro de hidrógeno seco; p. de f. 169 -  
171°C.

Ejemplo 2:

15 Una mezcla de 11 g de 3-(m-metoxifenil)3-propil-  
pirrolidina, 12,5 g de bromuro de p-nitrofenetilo, 7 g de  
carbonato potásico y 50 ml de dimetilformamida, es agitada  
a la temperatura ambiente durante 16 horas y después di-  
luida con 200 ml de agua y es extraída con éter. La solu-  
20 ción en éter es extraída con varias porciones de ácido  
clorhídrico 2N y el extracto ácido acuoso es hecho básico  
con carbonato sódico acuoso y es extraído con éter. El  
extracto en éter es lavado con agua, secado y evaporado para  
dar un residuo de 1-(p-nitrofenetil)-3-(m-metoxifenil)-3-  
25 propilpirrolidina. El clorhidrato es obtenido tratando una  
solución de la base libre en éter con cloruro de hidrógeno;  
p. de f. 102-104°C después de cristalización a partir de  
alcohol isopropílico-éter.

Ejemplo 3:

30 Una mezcla de 20 g de 1-fenetil-3-(m-metoxifenil)-

326051

27A



-3-propilpirrolidina y 75 ml de ácido bromhídrico al 48%, es calentada bajo reflujo durante 2 horas y después destilada hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo de bromhidrato de 1-fenetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina. Para la conversión en la base libre, este producto es disuelto en 100 ml de agua y la solución es hecha ligeramente básica con carbonato sódico acuoso y es extraída con éter. El extracto en éter es lavado con agua, secado y evaporado para dar un residuo de 1-fenetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina; p. de f. 138-140°C después de cristalización a partir de benceno-éter de petróleo. El clorhidrato es obtenido disolviendo la base libre en éter y añadiendo cloruro de hidrógeno. Se obtiene un citrato mezclando soluciones metanólicas de la base libre y de ácido cítrico, y concentrando hasta un pequeño volumen. Las sales de sodio y de potasio se obtienen añadiendo la cantidad calculada de hidróxido sódico y de hidróxido potásico a soluciones de la base libre en etanol acuoso, y evaporando hasta sequedad.

20 Ejemplo 4:

Con enfriamiento externo para mantener la temperatura por debajo de -50°C, una solución de 18,9 g de 1-(p-nitrofenetil)-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en 200 ml de cloruro de metileno, es tratada con una solución de 20 ml de tribromuro de boro en 50 ml de cloruro de metileno, es tratada con una solución de 20 ml de tribromuro de boro en 50 ml de cloruro de metileno. La solución es agitada a -50°C durante 30 minutos adicionales y después es calentada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La solución es evaporada bajo presión reducida.



El residuo aceitoso es agitado con 100 ml de metanol a 0°C y el metanol es separado por evaporación bajo presión reducida. El residuo es agitado con 100 ml adicionales de metanol a 40°C y el metanol es nuevamente separado por evaporación bajo presión reducida. El producto residual de bromhidrato de 1-(p-nitrofenetil)-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina; p. de f. 109-110°C después de cristalización a partir de alcohol isopropílico.

Ejemplo 5:

10 Una mezcla de 2,5 g de 1-fenetil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina, 200 ml de metanol, 25 ml de agua y 5,0 g de hidróxido sódico, es calentada bajo reflujo durante 2 horas. La mayor parte del metanol es separada por destilación y la mezcla residual es neutralizada y extraída con éter. El extracto en éter es lavado con agua, secado y evaporado para dar un residuo de 1-fenetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina; p. de f. 138-140°C después de cristalización a partir de benceno-éter de petróleo.

Ejemplo 6:

20 Una solución de 6,0 g de 1-fenetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina en 50 ml de piridina y 30 ml de anhídrido acético es calentada bajo reflujo durante 2 horas y después es destilada casi hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en benceno y la solución es lavada con carbonato sódico acuoso diluido, es secada y evaporada para dar un residuo de 1-fenetil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina; p. de eb. 192-202°C a 0,4 mm. El clorhidrato es obtenido tratando una solución de la base libre en éter con cloruro de hidrógeno; p. de f. 147-149°C.

326051

27



Ejemplo 7:

Se prepara una solución disolviendo 12,4 g de 1-(p-nitrofenetil)-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en 150 ml de etanol. Se añaden entonces 2,6 ml de ácido clorhídrico al 36% y 1,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón activo y la mezcla es agitada en contacto con una atmósfera de hidrógeno a 40°C y la presión atmosférica hasta que se ha consumido la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el filtrado es concentrado y enfriado para precipitar el producto, diclorhidrato de 1-(p-aminofenetil)-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina, p. de f. 255-257°C.

La base libre se obtiene tratando una solución acuosa del diclorhidrato con hidróxido sódico.

15 Ejemplo 8:

Una mezcla de 12,4 g de bromhidrato de 1-(p-nitrofenetil)-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina, 250 ml de etanol, 6 ml de ácido clorhídrico al 36%, y 1,0 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón activo, es agitada en una atmósfera de hidrógeno a 40°C y a la presión atmosférica hasta que se ha consumido la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y el filtrado es evaporado bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 200 ml de agua y la solución es neutralizada con bicarbonato sódico. La 1-(p-aminofenetil)-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina insoluble que precipita es recogida y lavada con agua. El diclorhidrato es obtenido tratando una solución de la base libre en etanol con cloruro de hidrógeno; en estado hidratado, punto de fusión 141 - 144°C.



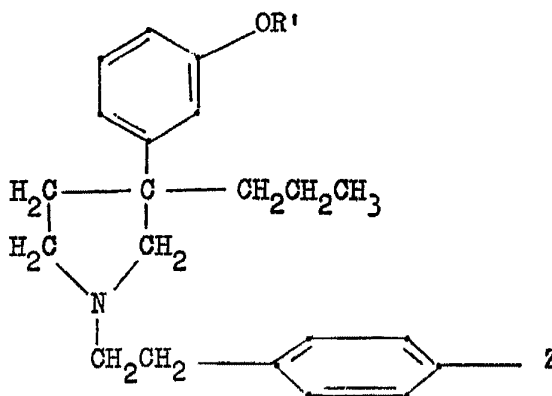
Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 28 de abril de 1965, bajo el número 17974/65, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

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

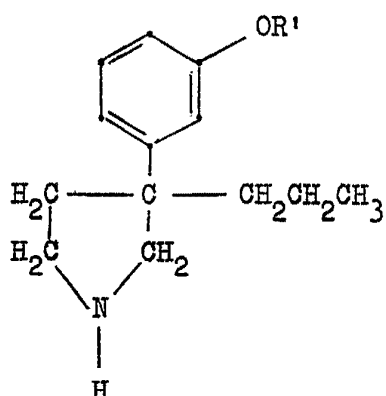
1.- Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula:



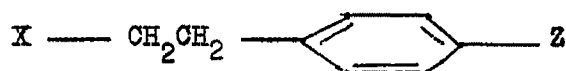
y sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto que tiene en forma de base libre la fórmula:

326051

27



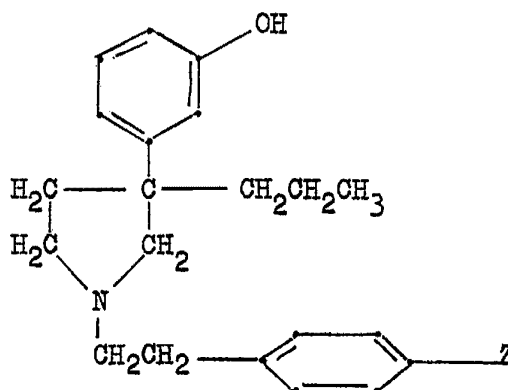
es hecho reaccionar con un halogenuro de fenetilo de fórmula:



5 y el producto es aislado en forma de base libre o de sal; en que R' representa alcoholo inferior o alcanilo inferior; X representa halógeno y Z representa hidrógeno, amino o nitro.

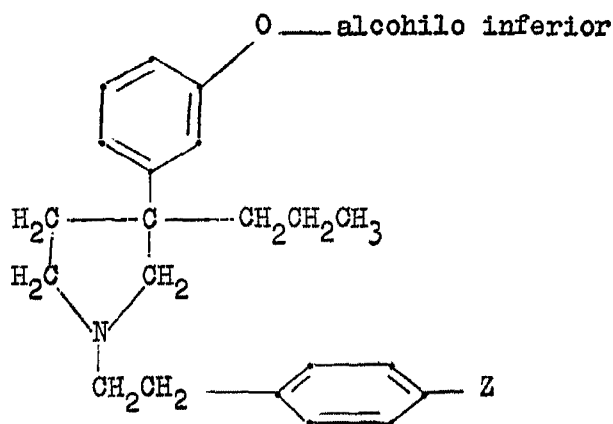
10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en que la reacción se efectúa en presencia de una base añadida.

3.- Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula:





y sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto que tiene en forma de base libre la fórmula:

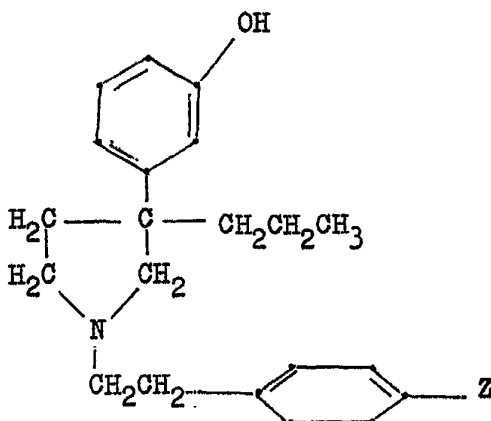


5 es hecho reaccionar con un reaccionante ácido capaz de romper el enlace éter, y el producto es aislado en forma de base libre o de sal; en que Z representa hidrógeno, amino, o nitro.

4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en que el reaccionante ácido es ácido bromhídrico.

10 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en que el reaccionante ácido es tribromuro de boro y el complejo de boro formado es descompuesto con un disolvente hidroxílico antes de aislar el producto.

15 6.- Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula

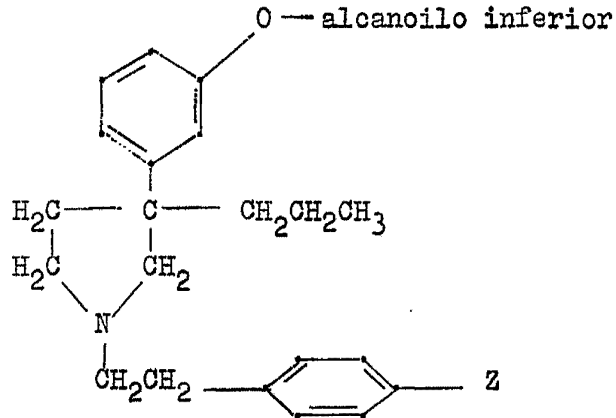


326051

27A



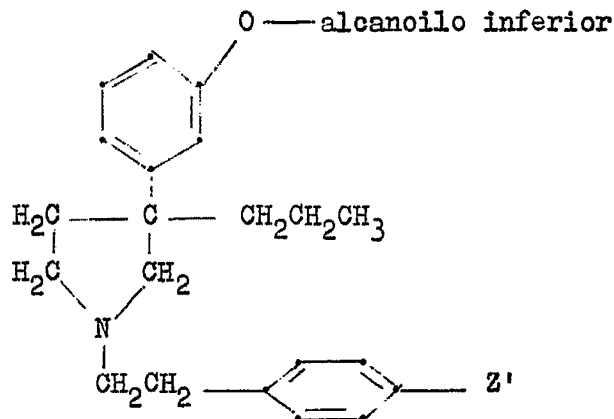
y sales de los mismos caracterizado porque un compuesto que tiene en forma de base libre la fórmula:



5 es hecho reaccionar con un agente hidrolítico, y el producto es aislado en forma de base libre o de sal; en que Z representa hidrógeno, amino o nitro.

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en que el agente hidrolítico es una solución acuosa de un hidróxido o carbonato de metal alcalino .

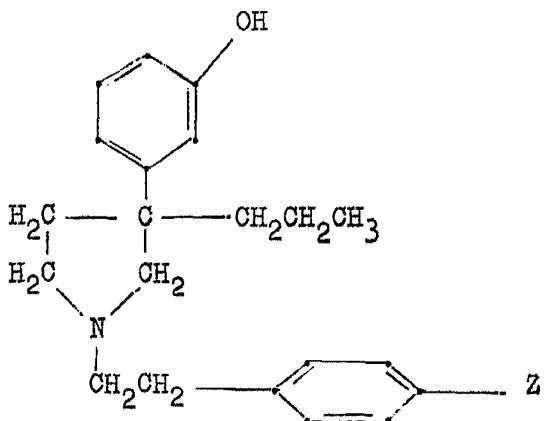
10 8.- Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula:



y sales de los mismos caracterizado porque un compuesto

de fórmula:

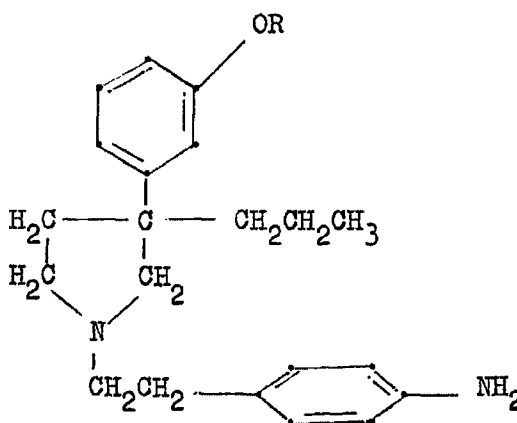
326051 27A



o un derivado reactivo del mismo es hecho reaccionar con un ácido alcanóico inferior o un derivado reactivo del mismo, y el producto es aislado en forma de base libre o de sal; en que Z' representa hidrógeno o nitro.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en que el derivado reactivo de un ácido alcanóico inferior es un anhídrido de ácido y la reacción se conduce en presencia de una amina terciaria.

10.- Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula



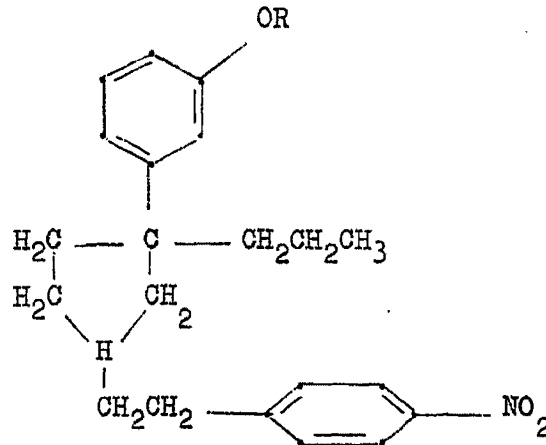
y sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto

326051

27 ABR 1964



que tiene en forma de base libre la fórmula:



es hecho reaccionar con un agente reductor, y el producto es aislado en forma de base libre o de sal; en que R representa hidrógeno, alcoholo inferior, o alcanilo inferior.

11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 en que el agente reductor es hidrógeno, en presencia de un catalizador.

12.- Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina.

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

27 AB



Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas  
por una sola cara.

Madrid, 27 ABR 1966

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

326051