

P - 34.656

AHR Case 40 A.



338315

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

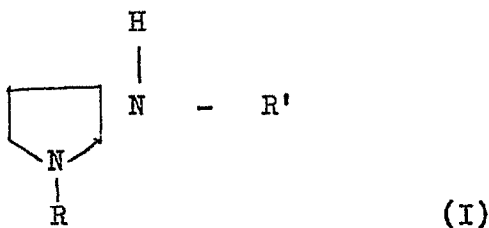
~~con domicilio en~~ establecida en 1407 Cummings Drive,
Richmond, Virginia, Estados Unidos de
América.

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO SE-
LECCIONADO DEL GRUPO QUE CONSTA DE 3-(N-ALCOHILLO
INFERIOR-AMINO)-1-FENILPIRROLIDINAS" (Clase Inter-
nacional C07d)



La presente invención se refiere a ciertos nuevos com-
puestos orgánicos heterocíclicos a los que puede denomi-
narse 3-aminopirrolidinas, y se refiere de un modo más
particular a 1-aryl-3-alcoholo inferior-aminopirrolidi-
nas, y a un método de prepararlas.

La invención se refiere especialmente a nuevos com-
puestos que tienen la fórmula:



15 en la que R está seleccionado del grupo que consta de
fenilo, alcoholo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fe-
nilo, halofenilo y trifluorometilfenilo, y

en la que R' es alcoholo inferior,
y a sus sales de adición de ácidos.

20 Los compuestos de la invención son útiles como bron-
codilatadores y agentes antifibrilares.

Los compuestos de la invención que tienen la fórmula
(I) anterior son también compuestos intermedios útiles
para la preparación de ciertos nuevos compuestos de imi-
dazolidinona por reacción con fosgeno y calentamiento
del producto resultante, para romper el anillo y formar
una 4-beta-haloetil-1,3-disustituída-2-imidazolidinona,
que después puede hacerse reaccionar con una amina prima-
ria o secundaria, por ej. morfolina o dimetilamina o
dietilamina, para producir el correspondiente compuesto



de 4-beta-aminoetil-1,3-disustituída-2-imidazolidinona. Tanto los compuestos de halo- como de amino imidazolidinona son analépticos, hipotensores, o ambas cosas. Ciertos compuestos de la serie de la imidazolidinona son analépticos potentes y de efectos de larga duración, estimulan la respiración y contrarrestan las depresiones del sistema nervioso central, y muestran una acción contraria, particularmente duradera, contra la depresión o intoxicación causada por barbituratos, a niveles de dosificación considerablemente inferiores a aquellas a las que tienen lugar efectos secundarios desfavorables.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas y útiles 1-aril-3-alcoholo inferior-aminopirrolidinas, y un método de prepararlas.

Para los expertos en la técnica serán evidentes otros objetos de la invención, y aún otros objetos se deducirán claramente más adelante.

En la explicación de los símbolos de la fórmula (I) anterior, y de cualquier otro lugar en que sean citados a lo largo de esta Memoria descriptiva, las expresiones tienen el significado siguiente.

La expresión "alcoholo inferior", tal como se emplea en esta Memoria, comprende los radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive, y son ejemplos los grupos tales como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. "Alcoxi inferior" responde a la fórmula -O-alcoholo inferior.

Entre los radicales adecuados que caen dentro del sig



nificado de R se encuentran los radicales fenilo, bien no sustituidos, o sustituidos por cualquier radical o radicales que son no reactivos o que no interfieran de cualquier otro modo bajo las condiciones de la reacción, tales como alcoxi inferior, alcoholo inferior, trifluorometilo, halo, y similares. Preferiblemente, los radicales fenilo sustituidos no tienen más de uno a tres sustituyentes tales como los indicados anteriormente, y, además, estos sustituyentes pueden estar en varias posiciones disponibles del núcleo de fenilo, y, cuando hay presente más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar en varias combinaciones de posiciones de uno con relación al otro. Los sustituyentes de alcoholo inferior y de alcoxi inferior tienen preferiblemente, cada uno de ellos, de uno a cuatro átomos de carbono, que pueden estar dispuestos como cadenas rectas o ramificadas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en la forma de sales de adición de ácidos, y se almacenan convenientemente, y se emplean con frecuencia, en dicha forma. Estas sales tienen además mejor solubilidad en el agua. Cuando se emplean como compuestos intermedios para productos farmacéuticos, se prefieren las sales no tóxicas, pero puede prepararse cualquier sal, y utilizarse como compuesto químico intermedio. Los compuestos básicos libres de la fórmula (I) pueden convertirse, convenientemente, en sus sales de adición de ácidos por reacción de la base libre con el ácido seleccionado, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte para los reaccionantes y los productos de



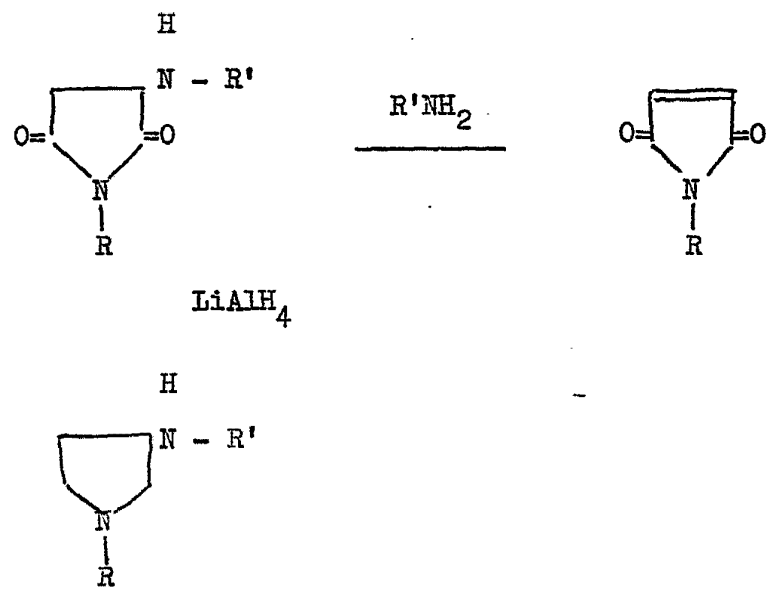
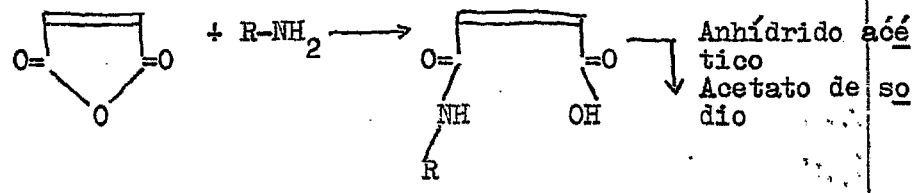
reacción en las condiciones de la reacción.

5 Las sales de adición de ácido adecuadas son las derivadas de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidosulfámico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico y ácido tartárico. La sal de adición de ácido preferida es el clorhidrato.

10 Las sales de adición de ácidos se preparan, o bien disolviendo la base libre en una disolución acuosa que contiene el ácido apropiado, y aislando la sal evaporando la disolución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido seleccionado en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente normalmente, o puede ser recuperada por medios convencionales, por concentración de la disolución, o de modo similar. De modo inverso, la base libre puede obtenerse convencionalmente neutralizando la sal de adición de ácido con una base apropiada, tal como el amoníaco, el hidróxido de amonio, carbonato de sodio, o similares, extrayendo la base puesta en libertad con un disolvente apropiado, por ejemplo acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta sequedad o destilando por fraccionamiento, o de otra forma convencional.

25 Una ejemplo de un método para la preparación de los compuestos de la invención es como sigue:

338315



donde R y R' tiene los significados anteriormente explicados.

Según el método de la invención, se hace reaccionar anhídrido maleico con anilina, o con anilina sustituida en el anillo. El producto de reacción se trata después con anhídrido acético en ácido acético que contiene una pequeña cantidad de acetato de sodio, para formar una maleimida. El producto de la reacción se trata a continuación por adición de metilamina u otra alcoholo inferior-amina deseada, para formar la aspartimida intermedia, y después se reduce la misma a la deseada 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-sustituída pirrolidina con hi-



druro de litio y aluminio, en un disolvente aprótico
adecuado, tal como el tetrahidrofurano. La base libre pue
de aislarse después como tal, y si se desea, puede ser
convertida en la sal de ácido, por ejemplo por reacción
con ácido clorhídrico.

5

Como método alternativo, un aril sulfonato, por ej.
el benceno sulfonato o el p-toluenosulfonato, de un 1-R-
3-pirrolidinol seleccionado, se hace reaccionar, prefe-
riblemente en un disolvente aprótico adecuado, con una
alcohilo inferior-amina de la fórmula R^1-NH_2 , teniendo
R y R' los significados anteriormente explicados, para
producir la 3-(N-alcohilo inferior-amino)-1-sustituída
pirrolidina deseada que corresponde a la fórmula I cita-
da anteriormente, incluyendo, si se desea, sus sales de
adición de ácidos.

10

15

Los siguientes ejemplos se dan solamente como ilustra-
ción, y no han de ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1: 3-(N-butilamino)-1-fenilpirrolidina

Procedimiento A

20

Acido N-fenilmaleámico (ácido maleanílico)

A una disolución agitada de 57'5 g. (0'586 moles) de
anhídrido maleico en 400 ml. de benceno, se añadió gota
a gota una disolución de 50'0 g. (0'536 moles) de anili-
na en 100 ml. de benceno. El tiempo de adición fué de
una hora, separándose el ácido N-fenilmaleámico casi in-
mediatamente. Después de agitarlo durante tres horas pa-
ra asegurar una reacción completa, el producto se reco-
gió y se secó por aire hasta peso constante. Se obtuvo
una producción de 104'2 g. (93'3%) de producto, que fundía
a 209-210°C.

25

30



N-fenilmaleimida

Una mezcla de 87'3 g. (0'456 moles) de ácido maleanílico, 16'3 de acetato de sodio y 153 ml. de anhídrido acético, se calentó con agitación en un baño de vapor. Tuvo lugar gradualmente la disolución de los sólidos, teniendo lugar la disolución completa a una temperatura de la vasija de 85°C. La mezcla se mantuvo a una temperatura máxima de la vasija de 87°C durante quince minutos, y después se dejó reposar durante una hora sin aplicación de calor. La mezcla de reacción se diluyó con cuatro volúmenes de agua fría. precipitando así el producto en forma de agujas finas plumosas amarillas. El producto seco pesó 61'0 g. (77'2%) y fundía a 87-90°C.

3-(n-butil)-1-fenil-aspartimida

Una disolución de 50 g. (0'289 moles) de N-fenilmaleimida en 175 ml. de benceno, se trató con 21'1 g. (0'289 moles) de n-butilamina, que se añadió de una sola vez. Tuvo lugar desprendimiento de calor, con un cambio de color de amarillo a rojo claro. La disolución se sometió a reflujo durante una hora y después se diluyó, estando aún caliente, con aproximadamente tres volúmenes de éter de petróleo. A medida que se enfrió la disolución, el producto se separó en forma de placas blancas brillantes. Después de una hora a temperatura ambiente, el producto se recogió y se secó, El producto fundía a 99-101°C, y pesó 43'8 g. (62'5%)

3-(N-n-butilamino)-1-fenilpirrolidina

Una disolución de 42'2 g (0'171 moles) de 3-(n-butil)-1-fenilaspartimida en 350 ml. de benceno seco, se añadió gota a gota, a lo largo de un período de 2 horas y cuar-



to, a una suspensión bien agitada de 9'7 g (0'256 moles) de hidruro de litio y aluminio y 200 ml. de éter seco. La mezcla de reducción amarilla se agitó y se sometió a reflujo durante cinco horas. Después de tratar cuidadosamente con agua la mezcla de reducción enfriada, se separaron por filtración los sólidos de la mezcla, el filtrado se concentró y se llevó a cabo una destilación rápida del residuo, a un vacío de bomba de aceite, El destilado crudo fué redestilado cuidadosamente para dar 17'2 g. (46'3%) de producto, que hervía a 128-134°C/0'08-0,15 mm.

Ejemplo 2: 3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina

Procedimiento B

1-fenil-3-pirrolidinol.

71'5 g. (0'5 moles) de 1,4-dicloro-2-butanol, y 93 g. (1 mol) de anilina se calentaron bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura llegó a 140°C, tuvo lugar una reacción exotérmica, aumentando rápidamente la temperatura de la vasija hasta 300°C. La temperatura de la vasija se hizo disminuir a 140°C por aplicación de un baño de hielo, y a esta temperatura la reacción se dejó continuar durante cuatro horas, La mezcla de reacción enfriada fué tratada con 350 ml. de agua, y la mezcla fué sometida a extracción varias veces con éter. La capa acuosa se hizo básica con disolución de hidróxido de sodio al 50%, y el aceite insoluble en la base se sometió a extracción con éter. Se concentró la disolución en éter seca, y el aceite residual se destiló bajo vacío, utilizando una columna Vigreux corta. Se recogieron 55 g. (67%) de destilado, a 107°C y a 0'01 mm. El



destilado solidificó en el colector, y fué cristalizado a partir de benceno, para dar un sólido cristalino incoloro que fundía a 95-97°C.

Ester de p-metilbenceno sulfonato de 1-fenil-3-pirrolidinol

5

10

15

20

Se añade 1-fenil-3-pirrolidinol (2'0 moles) gota a gota a una suspensión agitada de 78 g. (2 moles) de sodamida en un litro de tolueno seco. La velocidad de adición se ajusta para mantener una temperatura de la vasija de aproximadamente 35°C. Después de agitar durante una hora, se añade una disolución de 381 g. (2 moles) de cloruro de p-metilbenceno sulfonilo en 2'5 litros de tolueno seco, manteniendo la temperatura de la vasija por debajo de 30°C empleando un baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante 2'5 horas, y se añaden cuidadosamente 500 ml. de agua para descomponer la sodamida que no ha reaccionado. La mezcla se lava dos veces con porciones de un litro de agua, se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y el volumen del filtrado se ajusta a tres litros.

3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina.

25

30

300 ml. de una disolución en tolueno del éster de p-metil benceno sulfonato de 1-fenil-pirrolidinol (aproximadamente 0'2 moles de éster de sulfonato) se concentran en un evaporador giratorio. El residuo se mezcla con un mol de metilamina disuelta en una cantidad mínima de tolueno. La mezcla se calienta en un autoclave de acero inoxidable durante 1'5 horas a 120-140°C, y después durante dos horas a 180°C. La mezcla enfriada se separa del autoclave, y se reparte entre 200 ml. de hidróxido de sodio diluído y 200 ml. de tolueno. La capa de tolueno se



seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra utilizando una bomba de agua. La destilación del residuo aceitoso da 3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina en forma de un aceite.

5 Los productos de la misma familia química que tienen diferentes grupos N-alcohilo inferior (R') se preparan de la misma manera empleando la alcohilo inferior-amina de partida seleccionada, en la operación adecuada de cualquiera de los procedimientos anteriores A y B, es decir, la penúltima operación del procedimiento A y la última operación del procedimiento B, de una manera que será obvia para los expertos en la técnica.

10 Ejemplo 3: 3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina y sus sales de adición de ácidos.

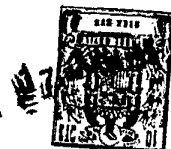
N-metil-1-fenilspartimida.

15 A una disolución agitada de 22'0 g.(0'127 moles) de N-fenilmaleimida en 100 ml. de tolueno a 10°C, se añadieron gota a gota 60 ml. de tolueno que contenía un exceso de un 10% en moles de metilamina. La temperatura de la vasija se elevó a 22°C durante la adición, con separación del aducto. Después de agitar durante media hora a temperatura ambiente, el producto se recogió, se lavó con tolueno y se secó hasta peso constante en una estufa de vacío. La producción de producto cristalino blanco que fundía a 133-135°C fué de 23'9 g. (92'3%).

25 3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina

Una disolución de 43'8 g.(0'214 moles) de N-metil-1-fenilspartimida en 400 ml. de tetrahidrofurano seco, mantenida a 35-40°C para mantener el compuesto en disolución, se añadió gota a gota, durante un período de 1'5

30



horas, a una suspensión bien agitada de 12'1 g. (0'32 mo-
les) de hidruro de litio y aluminio l 200 ml. de tetra-
hidrofurano seco. Después de un período de reflujo de
tres horas, la mezcla de reacción fué descompuesta por
5 medio de la adición cuidadosa de hielo machacado. La
mezcla se filtró, se concentró, el aceite residual se
disolvió en éter, y la disolución en éter se lavó dos
veces con agua. Después de secarla sobre sulfato de so-
dio, la disolución en éter se concentró, y el aceite re-
10 sidual se destiló a vacío de bomba de aceite. La produc-
ción de 3-(N-metilamino)-1-fenilpirrolidina, que destila
ba a 115°C/0'10 mm., fué de 12'6 g. (33'5%).

La sal de clorhidrato se preparó por adición de ácido
clorhídrico a una disolución de la base en etanol. Des-
15 pués de su recristalización a partir de etanol, la sal
fundía a 209-211°C.

Anál: Calculado para $C_{11}H_{17}N_2Cl$: C, 58'65; H, 6'71; N, 6'22.

Encontrado: C, 58'68; H, 6'72; N, 6'35.

Ejemplo 4: 3-(N-etilamino)-1-(3-metilfenil)-pirrolidina

20 Empleando el método del ejemplo 1, se mezcla y se ha-
ce reaccionar conjuntamente anhídrido maleico con una can-
tidad equimolar de 3-metilaniлина, y el ácido maleámico re-
sultante se cicla a la correspondiente maleimida N-susti-
tuída, que después se trata con etilamina para dar la as-
25 partimida correspondiente, que después es reducida con hi-
druro de litio y aluminio, para dar la 3-(N-etilamino)-1-
(3-metilfenil)-pirrolidina.

Ejemplo 5: 3-(N-isopropilamino)-1-(3-metoxifenil)-pirroli-
dina

Utilizando el método del ejemplo 1, se mezcla y se hace
reaccionar conjuntamente anhídrido maleico con una canti-
30 dad equimolar de 3-metoxianilina, y el ácido maleámico re-



sultante se cicla a la correspondiente maleimida N-sustituída, que después se trata con isopropilamina para dar la aspartimida correspondiente, que se reduce sucesivamente con hidruro de litio y aluminio, para dar la 3-(N-isopropilamino)-1-(3-metoxifenil)-pirrolidina deseada.

Ejemplo 6: 3-(N-n-butilamino)-1-(4-clorofenil)-pirrolidina

Empleando el método del ejemplo 1, se mezcla y se hace reaccionar conjuntamente anhídrido maleico con una cantidad equimolar de 4-cloroanilina, y el ácido maleámico resultante se cicla a la correspondiente maleimida N-sustituída, que después es tratada con n-butilamina para dar la aspartimida correspondiente, que a su vez es reducida con hidruro de litio y aluminio, para dar la 3-(N-n-butilamino)-1-(4-clorofenil)pirrolidina deseada.

Ejemplo 7: 3-(N-metilamino)-1-(4-trifluorometilfenil)-pirrolidina

Utilizando el método del Ejemplo 1, se mezcla y se hace reaccionar anhídrido maleico conjuntamente con una cantidad equimolar de 4-trifluorometilanilina, y el ácido maleámico resultante se cicla a la maleimida N-sustituída correspondiente, que después se trata con metilamina para dar la correspondiente aspartimida, que es reducida con hidruro de litio y aluminio para dar la 3-(N-metilamino)-1-(4-trifluorometilfenil)-pirrolidina deseada.

Ha de entenderse que la invención no se limita a los detalles exactos de trabajo o los compuestos precisos mostrados y explicados, ya que para los expertos en la técnica serán obvios modificaciones y procedimientos



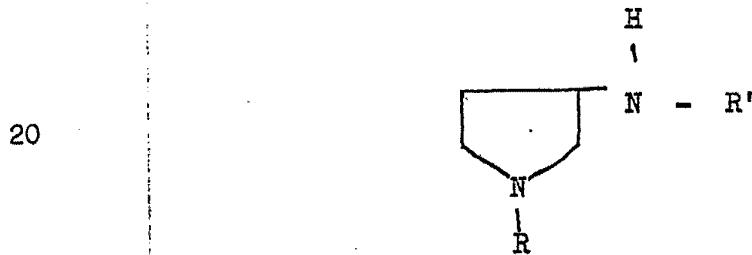
equivalentes, y por lo tanto la invención ha de estar limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América el 22 de marzo de 1966, nº 536.264, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

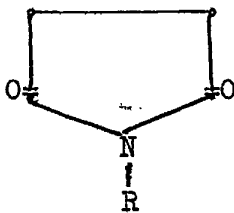
10 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE ños, son los siguientes:

15 1.- Un método para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consta de 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-fenilpirrolidinas, que tiene la fórmula



25 donde R está seleccionado del grupo que consta de fenilo, alcoholo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, halofenilo y trifluorometilfenilo, y donde R' es alcoholo inferior; y sus sales de adición de ácidos, que comprende hacer reaccionar una amina de la fórmula R'-NH₂ con una maleimida de la fórmula

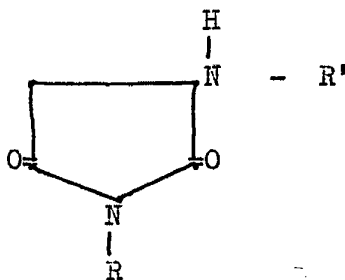
338315



5

para producir la aspartimida correspondiente, de la fórmula

10



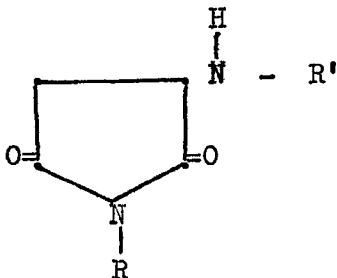
15

en la que R y R' tienen los significados explicados anteriormente, y reducir dicha aspartimida con hidruro de litio y aluminio para producir la 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-fenilpirrolidina deseada, de la fórmula dada anteriormente en primer lugar.

20

2.- Un método para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-fenilpirrolidinas que tiene la fórmula:

25



30

en la que R está seleccionado del grupo que consta de fe-



nilo, alcoholo inferior-fenilo, alcoxi inferior-fenilo, halofenilo y trifluoro metilfenilo, y R' es alcoholo inferior, y sus sales de adición de ácidos, que comprende hacer reaccionar una amida de la fórmula $R'-NH_2$ con un aril sulfonato de 1-R-sustituído-3-pirrolidinol, donde R y R' tienen los significados explicados anteriormente para producir la 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-fenilpirrolidina deseada, de la fórmula dada anteriormente en primer lugar.

3.-Un método para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consta de 3-(N-alcoholo inferior-amino)-1-fenilpirrolidinas.

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

Esta memoria consta de dieciseis hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

17 JUN 1967

Alberic de Ezabura
Por Poder

338315