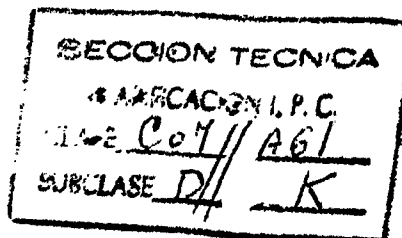


370228



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

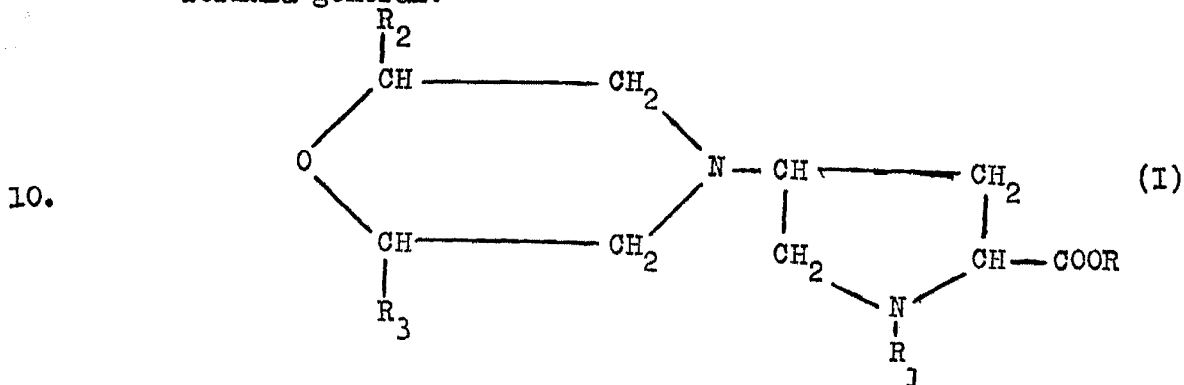
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE PROLINA", a favor de la firma suiza RAVIZZA, S.A., residente en 11 Avenue J.J. Mercier - LAUSANNE (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, así como también a un procedimiento para su preparación.

5. Más precisamente, la presente invención se refiere a nuevos derivados prolínicos comprendidos en la fórmula general:





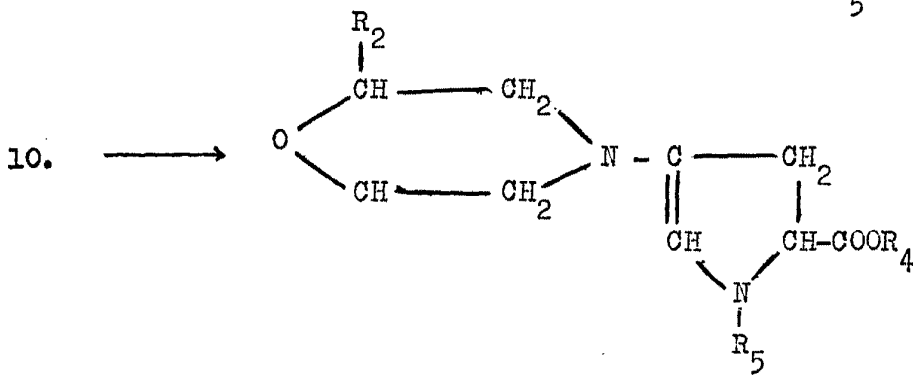
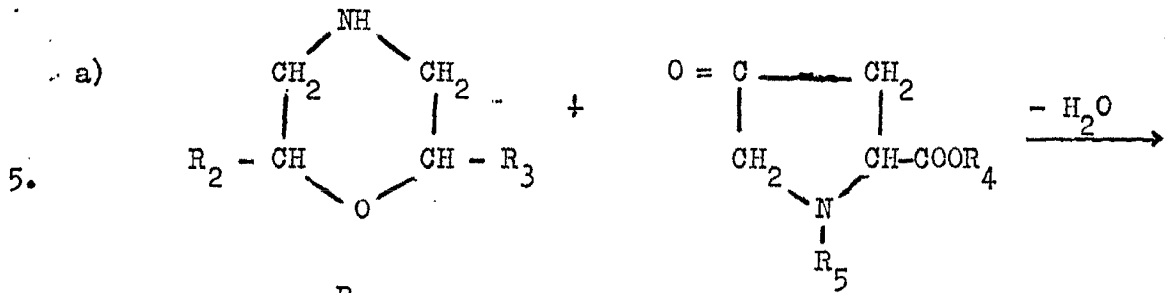
en donde: R puede ser hidrógeno, alquilo con 1-3 átomos de carbono; R_1 puede ser hidrógeno, un radical acílico, alcoxi-carbonílico o aralcoxi-carbonílico;

5. R_2 y R_3 , iguales o diferentes entre sí, pueden ser hidrógeno, alquilo con 1-3 átomos de carbono, un radical fenílico simple o monosustituido.

10. Los nuevos compuestos de la invención pueden existir en un número de formas estereoisoméricas previstas todas por la presente invención y comprendidas en el campo cubierto por ella.

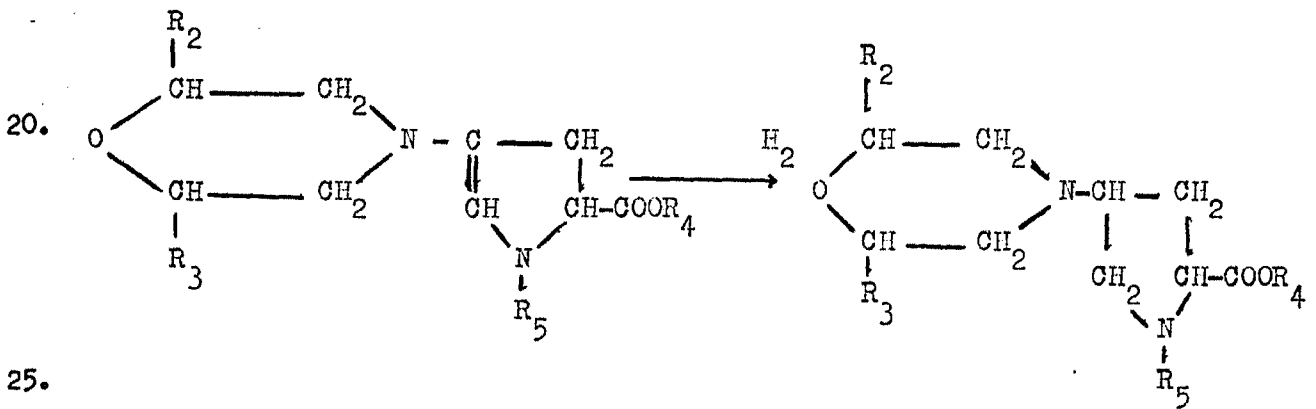
Además asimismo las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula (I), tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos apropiados están entre los objetos de la presente invención.

15. Los nuevos derivados prolínicos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado esquemáticamente a continuación partiendo de derivados 4-oxo-pirrolidinílicos, y morfolina o sus derivados:



15.

b)



25.

(II)



en donde R_4 y R_5 tienen respectivamente la misma significación que R y R_1 excepto que no pueden ser hidrógeno, mientras que R_2 y R_3 son como se definió anteriormente.

5. La etapa (a) de reacción de condensación se realiza al disolver los dos reactivos en un disolvente aprótico y al calentar la solución a una temperatura entre 40° y 150°C , mientras que se extrae por destilación el agua formada en la reacción posiblemente como un azeotrópo con el disolvente reaccional. La reacción se realiza de
10. preferencia en ausencia de cualquier catalizador.

La etapa (b) de hidrogenación puede realizarse de acuerdo con uno de los procedimientos de hidrogenación conocidos, en dependencia de la significación de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 .

15. Preferentemente la hidrogenación se realiza con Pt de Adams en alcohol etílico a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica.

20. Cuando los compuestos de la fórmula (I) deben prepararse donde $R = \text{H}$ y $R_1 = R_5$ (III) los compuestos correspondientes de la fórmula (II) sufren hidrólisis bajo condiciones selectivas, suaves, que solamente separan el radical R_4 mientras que no efectúa lo mismo el radical R_5 .

25. Más precisamente, la hidrólisis se realiza con hidróxido sódico o potásico diluido en forma acuosa o alcohólica, a temperatura ambiente o calentando ligeramente.



5. Cuando los compuestos de la fórmula (I) deben prepararse, donde ambos R y R_1 son hidrógeno (IV) los compuestos preparados de la fórmula (II) se hidrolizan bajo condiciones fuertes, apropiadamente para desdoblar ambos enlaces de éster y amido.

Tales condiciones son preferentemente: bases fuertes, tal como $Ba(OH)_2$, en solución acuosa concentrada con lo que los compuestos son refluídos durante algunas horas.

10. En algunos casos, para valores particulares de R y R_1 , que son difíciles de obtener en la 4-oxo-pirrolidina de partida, se ha hallado conveniente preparar los compuestos (III) o (IV) a partir de 4-oxo-pirrolidinos que son fáciles de obtener, y luego introducir el radical deseado en la prolina preparada. Por ejemplo es posible obtener la nueva prolina de acuerdo con la invención donde R = alquilo con 1-3 átomos de carbono, al esterificar la prolina correspondiente de la fórmula (III) o (IV) con un alcohol alifático en presencia de un ácido mineral.

15. 20. Igualmente es posible preparar los compuestos donde R_1 es un radical acílico al acilar los compuestos (IV) con un agente acilante apropiado tal como haluros acílicos o anhídricos de ácido preferentemente en presencia de cantidades equimoleculares de sustancias fuertemente básicas, mientras que los compuestos donde R_1 es alcoxi-carbonilo o aralcoxi-carbonilo se preparan al reaccionar los compuestos (IV) con el clorocarbonato alquílico o



aralquílico deseado en presencia de cantidades equimoleculares de bases inorgánicas tal como NaOH y Na_2CO_3 .

Cuando R_1 es un radical acílico, se selecciona preferentemente en el grupo que comprende radicales acílicos alifáticos con desde 2 a 6 átomos de carbono y benzilo, mientras que las significaciones alcoxi-carbonilo y aralcoxi-carbonilo se seleccionan preferentemente en el grupo que comprende metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, benziloxi-carbonilo.

- 5.
10. Cuando R_2 y/o R_3 son radicales fenílicos monosustituidos, los sustituyentes en el radical fenílico, se seleccionan de preferencia en el grupo que comprende grupos metílico o etílico, metoxi o etoxi.

15. Los nuevos compuestos de la invención están dotados de propiedades antiinflamatorias y analgésicas muy buenas de forma que está comprendido asimismo en el campo de la invención cualquier composición terapéutica que comprenda por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 1

20. Preparación del derivado 4-morfolin-prolínico donde $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$.

10 gramos de 1,2-etoxicarbonil-4-oxipirrolidina se disuelven en 100 cc de benceno anhidro y se adiciona 6,4 gramos de morfolina. La solución se refluje durante 1 hora.

25. Después de este tiempo, se destila el agua formada como



azéotropo H_2O -benceno mientras que se mantiene el volumen de la solución casi constante mediante adición de benceno reciente o reciclado.

- Se precisa un período en la gama de 3-4 horas para completar la reacción y para eliminar completamente el agua formada. Después de este período se evapora la solución que contiene la 1,2-etoxi-carbonil-4-morfolino-pirrolina bajo presión reducida hasta sequedad, el residuo se fija en 150 cc de alcohol etílico absoluto, se adiciona 1 gramo de PtO_2 y se hidrogena. Se absorben 1.300 cc de H_2 durante 1 hora.

La solución se filtra a través de Celite de forma que se elimine el catalizador y luego se evapora el disolvente.

- El residuo cristaliza en éter etílico obteniendo 9 gramos de 1,2-etoxicarbonil-4-morfolin-pirrolidina. Punto de fusión no corregido $83-84^{\circ}C$.

EJEMPLO 2

- Preparación del derivado 4-morfolin-prolínico donde $R_2 = R_3 = H$, $R = H$, $R_1 = COOC_2H_5$.

4,35 gramos del producto preparado en el Ejemplo precedente se mantienen bajo agitación durante 30 minutos, a temperatura ambiente con 17 cc de NaOH N.

- Luego la solución se concentra bajo presión reducida y se percola a través de una columna llenada de una resina fuertemente ácida. La resina se lava con agua y el producto se eluye con amoníaco 4N acuoso. La solución así



obtenida que contiene la 1-etoxicarbonil-2-carboxi-4-morfolin-pirrolidina se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo cristaliza en alcohol etílico - se obtienen 1,5 gramos del producto.

5. EJEMPLO 3

Preparación del derivado 4-morfolin-prolínico donde $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$.

10. 4,5 gramos de 1,2-etoxi-carbonil-4-morfolin-pirrolidina se refluén durante 15 horas con una solución de $Ba(OH)_2$ que contiene 7 gramos de $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ en 60 cc de agua. Tras enfriar se adiciona a la solución acuosa 7 cc de H_2SO_4 al 30%, el $BaSO_4$ precipitado se extrae por centrifugación y lo filtrado se concentra.

15. La solución acuosa se percola a través de una columna llenada con una resina sulfónica (Dowex 50 X - 8) en forma ácida y la resina se lava con agua.

El producto se eluye con amoníaco acuoso 4N y la solución obtenida se lleva a sequedad bajo presión reducida.

20. El residuo cristaliza en una mezcla metanol-etanol. Se obtiene 1,9 gramos de 2-carboxi-4-morfolin-pirrolidina.

Peso molecular 200,23 ; Punto de fusión 274-275°C

Análisis	Calculado	Hallado
	C = 53,98	C = 54,28
25.	H = 8,06	H = 8,29
	N = 13,99	N = 13,98



EJEMPLO 4

Preparación de 4-(2-metil)morfolin-prolina.

0,1 mol de 1,2-etoxicarbonil-4-oxo-pirrolidina se disuelve en 100 cc de benceno y se adiciona 0,1 mol de

5. 2-metil-morfolina. La mezcla se refluje en un aparato de Markussón hasta eliminación de la cantidad teórica de agua, que requiere casi un tiempo de 2 horas. Después de este período la solución bencénica se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, el residuo oleoso se fija en

10. 150 cc de alcohol etílico absoluto, se adiciona 1 gramo de PtO_2 de Adams y se hidrogena hasta absorción de 0,1 mol de H_2 . El catalizador se elimina por filtración y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

Se adiciona al residuo 0,5 moles de $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$

15. en 200 cc de agua y se refluje bajo agitación hasta completar la hidrólisis del grupo etílico que esterifica el grupo carboxílico en posición 2 y del grupo carboetoxi enlazado al nitrógeno. El momento en que se completa la reacción se determina al examinar de vez en cuando algunas gotas

20. de la mezcla reaccional por medio de la cromatografía de capa, con una mezcla de $CH_3-COOH : C_4H_9OH : H_2O = 1 : 8 : 1$ como eluente.

Al final de la reacción, la mezcla se enfría, se acidula con H_2SO_4 al 30%, se centrifuga para eliminar

25. el $BaSO_4$ precipitado y la solución se percola a través de una columna (3 x 40 cm) llenada con una resina Dowex 50 X - 8 (50-100 mallas), en forma acida. Se lava con



agua y se eluye con casi 750 cc de NH_4OH 5 N. El eluato se evapora bajo presión reducida y el residuo, fijado con una mezcla alcohol etílico: agua en la reacción 8 : 2, se decolora con carbón activo y recristaliza en alcohol etílico.

5.

La 4 (2-metil)morfolino-prolina obtenida tiene las características siguientes:

	Peso molecular 214,24	;	Punto de fusión 230°C
	Análisis	Calculado	Hallado
10.		C = 56.05	C = 56.31
		H = 8.47	H = 8.74
		N = 13.08	N = 12.98

Siguiendo un método idéntico al descrito anteriormente se han preparado asimismo los compuestos indicados a continuación:

15.

	5 -	4(2,6-dimetil)morfolino-prolina
		Peso molecular 228,24 ; Punto de fusión 220°C
		Análisis Calculado Hallado
		C = 57.87 C = 57.60
20.		H = 8.83 H = 8.71
		N = 12.27 N = 12.05

El producto es higroscópico.

	6 -	4(2-fenil)morfolino-prolina
		Peso molecular 276,38 ; Punto de fusión 225°C
25.		Análisis Calculado Hallado
		C = 65,20 C = 65.31
		H = 7,25 H = 7.46
		N = 10.13 N = 10.03



7 -	4(2-fenil,6-metil)morfolino-prolina		
	Peso molecular 290,39	; Punto de fusión 220°C	
	Análisis:	Calculado	Hallado
		C = 66.18	C = 65.94
5.		H = 7.64	H = 7.81
		N = 9.65	N = 9.51
8 -	4(2-p.tolil) morfolino-prolina		
	Peso molecular 290,39	;	
	Análisis:	Calculado	Hallado
10.		C = 66.18	C = 66.05
		H = 7.64	H = 7.42
		N = 9.65	N = 9.72

EJEMPLO 9

Preparación de l-acetil-4-morfolino-prolina

15. 0,01 mol de 4-morfolin-prolina se disuelven en 5 cc de agua y se adiciona bajo agitación 0,02 moles de anhídrido acético. La mezcla se mantiene bajo agitación durante 4 horas, a temperatura ambiente, luego se evapora hasta sequedad, se fija con alcohol etílico absoluto y se

20. deja cristalizar durante la noche. Los cristales, recristalizados en alcohol etílico de 95%, muestran las características siguientes:

	Peso molecular 242.23	;	Punto de fusión: 219°C
	Análisis	Calculado	Hallado
25.		C = 54.5	C = 54.30
		H = 7.48	H = 7.38
		N = 11.56	N = 11.49



EJEMPLO 10

Preparación de 1-métoksi-carbonil-4-morfolino-prolina.
0,01 mol de 4-morfolino-prolina se disuelve en 5 cc de agua y se adiciona 0,01 mol de NaOH.

5. Se adiciona en forma de gotas 0,01 mol de cloro-carbonato bencílico. Después de 30 minutos se filtra el precipitado hallado y cristaliza en etanol de 95%.

El producto muestra las características siguientes:

	Peso molecular	339.37	;	Punto de fusión	209°C
10.	Análisis:	Calculado		Hallado	
		C = 60.10		C = 59.95	
		H = 6.49		H = 6.35	
		N = 8.26		N = 8.00	

EJEMPLO 11

15. Preparación de 2-carboetoxi-4-morfolino-pirrolidina.
2 HCL.

0,01 mol de 2-carboxi-4-morfolino-prolina se mezcla con 10 cc de alcohol etílico anhidrido y se refluje bajo corriente gaseosa de HCL durante 4 horas. Luego la mezcla reaccional se enfría, se adiciona éter etílico anhidro y cristaliza en alcohol etílico-éter etílico.

El producto obtenido muestra las características siguientes:

	Peso molecular	301,21	;	Punto de fusión	180°C
25.	Análisis:	Calculado		Hallado	
		C = 43.85		C = 43.60	
		H = 7.31		H = 7.35	
		N = 9.30		N = 9.15	



Como se ha indicado previamente, los nuevos compuestos de la invención se ha encontrado que son productos muy útiles como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

5. La actividad-anti-inflamatoria se evaluó en la rata en adema producido mediante carragenina (Winter A.C. et al: Proc.Soc.Biol.Med.1962, 111, 544).

10. La actividad analgésica se evaluó en la rata por medio del ensayo de Randall-Selitto (Randall O.L., Selitto R.: Arch.Int.Pharmacodyn, 1957, 111, 409).

La actividad antipirética se evaluó en ratas hechas hipertérmicas mediante administración parentérica de levadura.

15. En la tabla siguiente se recogen algunos datos significantes. Los símbolos de la primera columna indican el compuesto utilizado a través de la referencia numérica dada en los ejemplos preparativos.

Los controles (X) han sido tratados solamente con el vehículo utilizado para la administración parentérica de los compuestos considerados.

20. El efecto de los ensayos sobre los controles se ha situado igual a 100.

Las ratas restantes se han tratado con 60 mg/kg del producto suspendido en goma arábica.



TABLA 1

	Actividad antiin- flamatoria	Actividad analgésica	Actividad antipirética
		Tejido inflamado	Tejido normal.
5.	X) 100	100	100
	3) 65	113	74
	4) 104	119	127
	5) 64	215	109
10.	6) 65	102	98
	7) 52	105	97

15. Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral y rectalmente y pueden asociarse con un vehículo sólido en cualquiera de las formas farmacéuticas apropiadas tal como tabletas, cápsulas o supositorios. Los nuevos compuestos pueden asimismo utilizarse para inyecciones.

20. Por ejemplo, una composición apropiada para preparar 1000 tabletas para uso oral, conteniendo cada una 50 mg del compuesto activo, es la siguiente:

4-morfolino-prolina	50 gramos
lactosa	50 gramos
almidón	20 gramos.

25. La mezcla se granula con 10% de gelatina y luego se adiciona 10 gramos de almidón y 3 gramos de estearato magnésico.

= 15 =



Las tabletas se preparan de acuerdo con el arte.

Los viales para inyección parentérica pueden prepararse al disolver 20 gramos del compuesto activo en una solución fisiológica tamponada q.s. ad 2 cc.

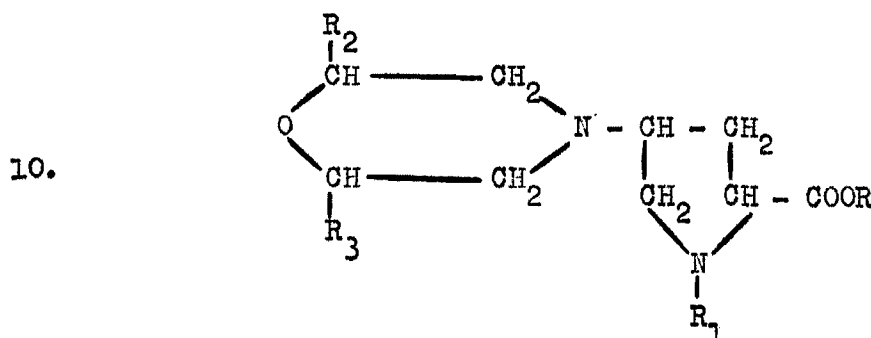
= . =



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente inglesa nº 38019/68 del 8 de Agosto de 1.968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de prolina comprendidos en la fórmula general

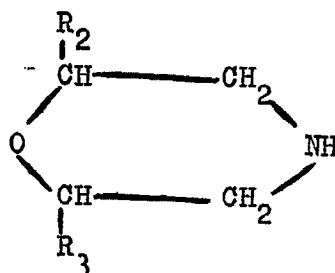


en donde

15. R es hidrógeno o alquilo con 1-3 átomos de carbono;
R₁ es hidrógeno, un radical acílico, alcoxi-carbónico o aralcoxi-carbónico;
R₂ y R₃ son iguales o diferentes entre sí, y son hidrógeno, alquilo con 1-3 átomos de carbono, un radical fenílico simple o mono-substituido,
20. y sus sales caracterizado en que una morfolina de la fórmula



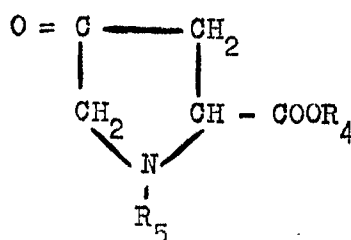
5.



donde

R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, se condensa con un derivado de 4-oxopirrolidina de la fórmula

10.



donde

15.

R₄ es alquilo con 1-3 átomos de carbono y R₅ es un radical alcóxicarbonílico o aralcoxi-carbonílico,

20.

el derivado de 4-morfolino-pirrolina así obtenido se hidrogena y el derivado de 4-morfolino-prolina separado, si se desea, experimenta hidrólisis para eliminar uno o ambos radicales R₄ y R₅ y, si se desea se efectúa reacción sucesiva con un compuesto seleccionado en el grupo que comprende R₄OH, R₅-Cl, (R₅)₂O, para insertar radicales R₄ ó R₅ diferentes de los contenidos en la 4-oxopirrolidina de partida.

25.

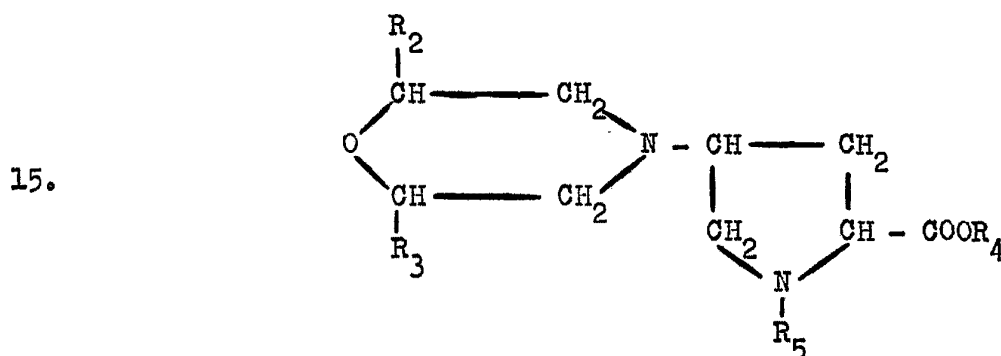
2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción de condensación entre el derivado de morfolina y el derivado de 4-oxopirrolidina se realiza



en disolvente aprótico, a una temperatura entre 40 y 150°C, mientras se separa por destilación el agua formada en la reacción:

5. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que la hidrogenación de los derivados de 4-morfolino-pirrolina se realiza con Adams PT en alcohol etílico, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica.

10. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de 4-morfolino-prolina de la fórmula



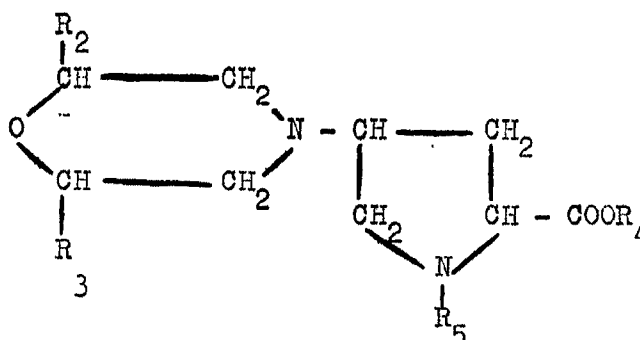
donde

20. R_2, R_3, R_4, R_5 son como se ha definido previamente, sufren hidrólisis con hidróxido sódico o potásico, diluido en forma acuosa o alcohólica, a temperatura ambiente o bajo ligero calentamiento, de forma que se elimina el radical R_4 .

25. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de 4-morfolino-prolina de la fórmula



5.



donde

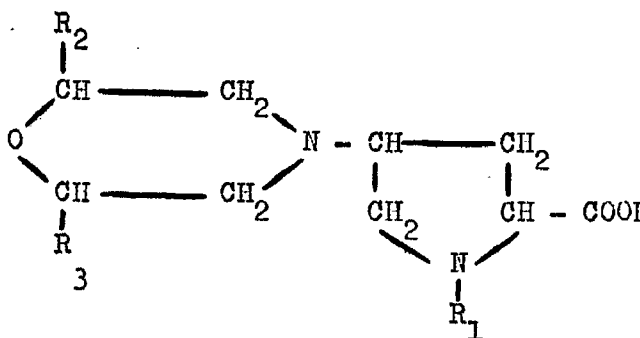
10.

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ son como se ha definido previamente, sufren hidrólisis al refluir con soluciones concentradas, acuosas de bases fuertes, preferentemente $\text{Ba}(\text{OH})_2$, de forma que se eliminan ambos radicales R_4 y R_5 .

15.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de 4-morfolino-prolina de la fórmula

20.



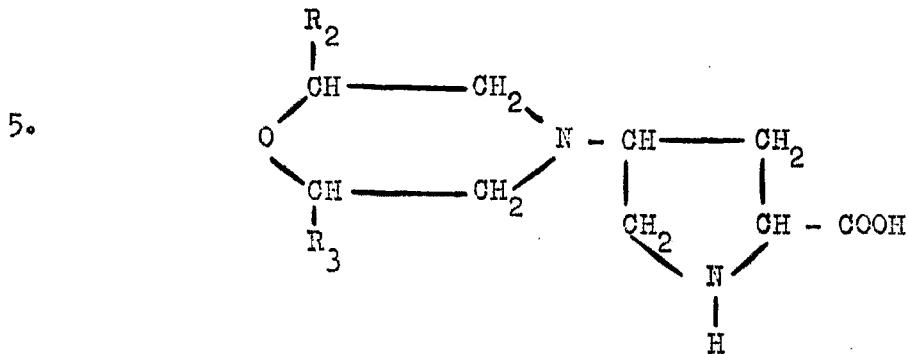
donde

25.

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ son como se ha definido previamente, se esterifican con un alcohol alifático que contiene 1-3 átomos de carbono en presencia de un ácido mineral para obtener el derivado de prolina correspondiente, donde R es un radical alquílico con 1-3 átomos de carbono.

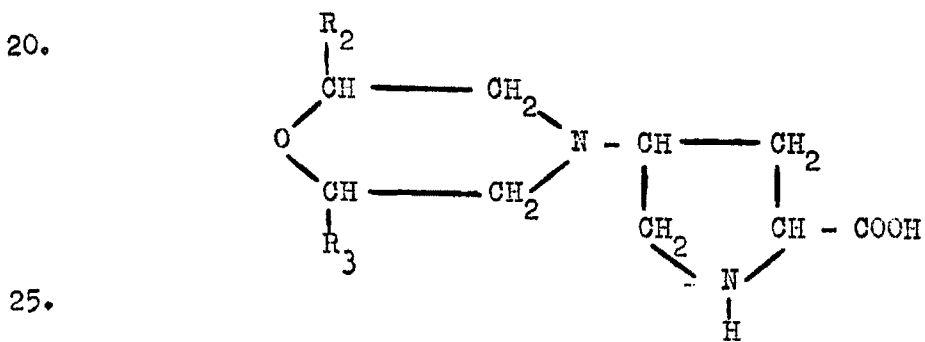


7.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de 4-morfolino-prolina de la fórmula



10. donde R_2 y R_3 son como se ha definido previamente, se hacen reaccionar con un agente acilante seleccionado en el grupo que comprende R_5Cl y $(R_5)_2O$, donde R_5 es un radical acílico, preferentemente en presencia de cantidades equimoleculares de una sustancia fuertemente básica.

15. 8.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que los derivados de 4-morfolino-prolina de la fórmula



donde

R_2 y R_3 son como se ha definido previamente,



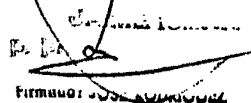
se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula R_5Cl , donde R_5 es un radical alcoxi-carbonílico o aralcoxicarbonílico, preferentemente en presencia de cantidades equimoleculares de una sustancia fuertemente básica.

5. 9.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de prolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Agosto de 1.969

p. a.


Firmado: JOSÉ MARIÁ RODRÍGUEZ