

RAN 437L/20

SECCION TECNICA	
REGISTRACION I. P. C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE D	H



PATENTE
DE
INVENCION

370,270

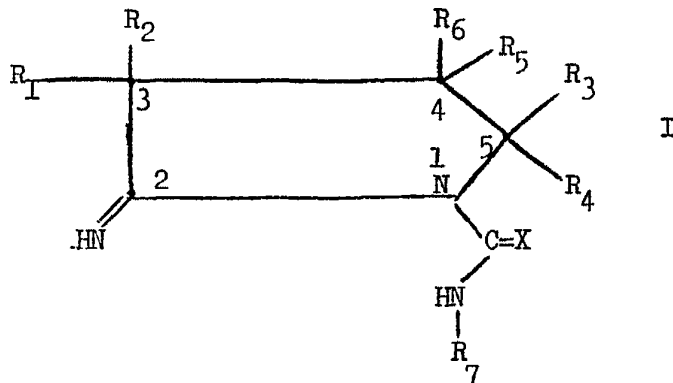
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE PIRROLIDINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos de pirrolidina y a un procedimiento para prepararlos. Más particularmente, se refiere a los compuestos de pirrolidina representados por la fórmula

5.



10.



- en la que R_1 es fenilo o fenilo substituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno; R_2 es cicloalquilo inferior, cicloalquenilo inferior, fenilo o fenilo substituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno; R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, individualmente, hidrógeno o alquilo inferior; R_7 es hidrógeno, alquilo inferior, carboalcoxilo inferior-alquilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-fenilo o alcoxilo inferior-alquilo inferior; y X es oxígeno o azufre,
10. o las respectivas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y a un procedimiento para preparar dichos compuestos.
15. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior", sola o en combinación con otro radical, denota grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 7 átomos de carbono inclusive, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. La expresión "cicloalquilo inferior" denota grupos cicloalquílicos que contienen de 4 a 7 átomos de carbono, inclusive, en el anillo. Los cicloalquilos inferiores preferidos son los que contienen 5 o 6 átomos de carbono, como ciclopentilo y ciclohexilo. La expresión "cicloalquenilo inferior" denota grupos cicloalquenílicos que contienen de 4 a 7 átomos de
- 20.
- 25.



- carbono, inclusive, en el anillo. Los cicloalquenos inferiores preferidos son los que contienen 5 o 6 átomos de carbono, como ciclopenténilo y ciclohexenilo. La expresión "alcoxilo inferior" denota grupos alcoxílicos que contienen
5. de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo, metoxilo, etoxilo o propoxilo. Ejemplos típicos de grupos de alcoxilo inferior-alquilo inferior apropiados son metoxi-metilo, metoxi-etilo, etc. Un ejemplo típico de un grupo apropiado de fenilo substituido por alquilo inferior es tolilo. Grupos
10. apropiados típicos de fenilo substituido por alcoxilo inferior son, por ejemplo, p-metoxifenilo, p-etoxifenilo, etc. Grupos apropiados típicos de carboalcoxilo inferior-alquilo inferior son, por ejemplo, carboetoxi-metilo, carboetoxi-etilo, carboetoxi-propilo, etc. Grupos apropiados típicos
15. de di-alquilamino inferior-alquilo inferior son, por ejemplo, dimetilamino- y dietilamino-etilo, -propilo, -butilo, etc. La expresión "halógeno" denota, en la forma como aquí se usa, todos los cuatro halógenos, o sea cloro, flúor, bromo y yodo. Un grupo apropiado típico de fenilo substituido por
20. halógeno es, por ejemplo, p-clorofenilo.

Un grupo preferido de los compuestos englobados en el ámbito de la fórmula I es el de aquellos en los que R_1 y R_2 representan cada uno un grupo fenílico, R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno o grupos de alquilo inferior

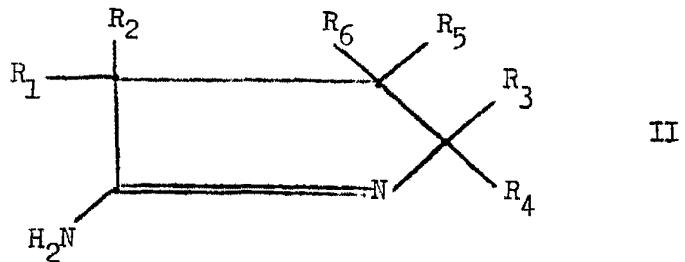
25. (de preferencia, metilo o etilo), R_5 y R_6 son hidrógeno y



R₇ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior o carboalcoxilo inferior-alquilo inferior.

El procedimiento de este invento comprende:

- a) hacer reaccionar a la temperatura ambiente o por
 5. debajo de ella un compuesto de la fórmula

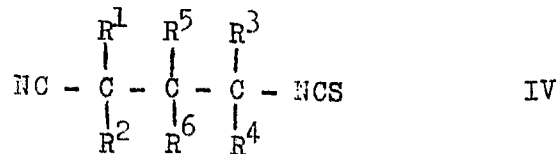


o un H-tautómero respectivo, con un compuesto de la fórmula



o bien

- b) . hacer reaccionar a la temperatura ambiente o por
 15. debajo de ella un compuesto de la fórmula



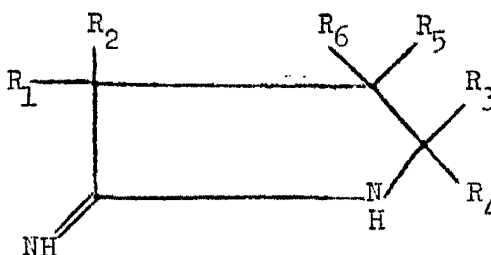
20.



o tratarlo con sulfuro de hidrógeno o con un éster de ácido tiofósforico; y, si se desea, convertir en una sal de ácido farmacéuticamente aceptable un compuesto de la fórmula I así obtenido.

5. La reacción según la variante a) del procedimiento se lleva a cabo apropiadamente en un disolvente orgánico inerte, como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno o xileno), un hidrocarburo alifático (por ejemplo, éter de petróleo), un alcohol alifático (por ejemplo, metanol o etanol), un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloroformo) o un éter (por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano). La reacción puede llevarse a cabo utilizando dimetilformamida o acetonitrilo como disolvente inerte.
- 10.
15. Los H-tautómeros de las 2-amino-delta¹-pirrolinas de la fórmula II anterior pueden identificarse estructuralmente como 2-imino-pirrolidinas representadas por la fórmula siguiente:

20.



IIa

25.



Ejemplos de compuestos de la fórmula III son los isotiocianatos, como los isotiocianatos de alquilo inferior (por ejemplo, isotiocianatos de n-butilo), los isotiocianatos de alcoxilo inferior-alquilo inferior (por ejemplo, el isotiocianato de metoxi-metilo) y los isotiocianatos de carboalcoxilo inferior-alquilo inferior (por ejemplo, el isotiocianato de carboetoximetilo); o los isocianatos, como los isocianatos de alquilo inferior (por ejemplo, el isocianato de n-butilo).

5.

10.

La reacción según la variante b) del procedimiento puede llevarse a cabo en las condiciones de reacción que se han detallado antes para la variante a) del procedimiento.

15.

La reacción según la variante c) del procedimiento se efectúa apropiadamente a la temperatura del ambiente (por ejemplo, de unos 20°C a unos 25°C). Para los fines de la reacción, la base empleada para realizar la ciclización de los compuestos representados por la fórmula V se elige en el grupo constituido por los alcoholatos de metal alcalino (como, por ejemplo, el metilato o el etilato de sodio o de potasio o la potasa cáustica alcohólica).

20.

25.

Según la variante d) del procedimiento, un compuesto de la fórmula VII puede convertirse en el compuesto ureído representado por la fórmula I ($X = O$)



hidratándolo por tratamiento con un ácido apropiado (de preferencia, ácido clorhídrico alcohólico o acuoso).

Los derivados N₁-ciano representados por la fórmula VII también pueden convertirse en los compuestos tiourei-

5. do representados por la fórmula I (X = S) por tratamiento con sulfuro de hidrógeno o un éster de ácido tiofosfórico (como el éster O,O-dialquílico de ácido tiofosfórico).

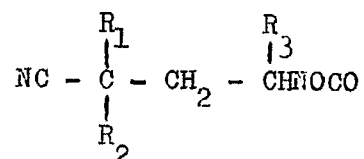
10. Los compuestos representados por la fórmula II que se usan como material de partida para el procedimiento que acaba de describirse pueden prepararse a partir de acetonitrilo R₁,R₂-disustituidos. El acetonitrilo apropiadamente sustituido se hace reaccionar con una N-carboalcoxi-etilenimina (que puede estar sustituida por alquilo inferior o dialquilo inferior), en presencia de un agente de condensación básico (como la soda mida). La 2-carboalcoxi-amino-delta¹-pirrolina así obtenida se calienta luego con alcalí alcohólico-acuoso, para obtener la 2-amino-delta¹-pirrolina deseada.
15. 20.

25. En alternativa, los compuestos representados por la fórmula II pueden obtenerse por conversión de una base Mannich (preparada por reacción entre un éster malónico de la fórmula R₃CH(COO-alquilo inferior)₂ formaldehído y dimetilamina) en el metilato de yodo. EL



- metilato de yodo así obtenido se condensa luego con un acetonitrilo R_1, R_2 -disustituido, en presencia de etilato sódico. La saponificación con hidróxido alcalino del producto de la condensación da un ácido carboxílico,
5. el cual se transforma en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido se somete a degradación de Curtius para obtener un isocianato representado por la fórmula

10.



15. el cual puede saponificarse en metanol con un hidróxido alcalino, para formar la amina.

- Un material de partida de la fórmula VII puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula II con un haluro de cianógeno (de preferencia, bromuro de cianógeno), en presencia de un agente aceptor de haluro de hidrógeno (por ejemplo, un hidróxido o carbonato alcalino).
20. Como resultado de esta reacción pueden formarse dos productos de reacción isómeros, según que el grupo ciano



se añade al átomo de N cíclico (N_1) o al grupo amínico de la posición 2 (N_2). Los isómeros pueden separarse a base de su distinta solubilidad en ácido clorhídrico diluido, puesto que solo el isómero N_1 es soluble en el ácido.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables despliegan actividad hipoglicémica. La administración oral de 0,03 a 0,1 milimoles de un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, clorhidrato de 1-(N-n-butil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-
10. -difenil-5-metil-pirrolidina o 1-(N-metoximetil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metil-pirrolidina) por kg de peso corporal produce un marcado descenso del nivel de la glucosa en la sangre de los perros. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse como intermediarios para la preparación de sustancias de actividad antidiabética, como se describe en la patente belga Nº 711.260, en las cuales pueden convertirse por calentamiento en un disolvente orgánico apropiado.
- 15.

- Los compuestos representados por la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incorporarse a formulaciones farmacéuticas según las técnicas convencionales, en mezcla con un material de vehículo orgánico o inorgánico, inerte y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales materiales inertes de vehículo son el agua, la gelatina, la lactosa, los almidones, el estearato de magnesio, el
- 20.
- 25.



talco, etc. Las formulaciones de dosificación farmacéutica pueden hallarse en forma de pastillas, grageas, cápsulas, etc. Asimismo pueden contener otras sustancias farmacológicas de actividad terapéutica.

5. Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Las temperaturas, a menos que se indique otra cosa, están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

10. Se disuelve a la temperatura ambiente 0,01 mol de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina en 20 cc de etanol. Se trata la solución con 0,01 mol de esencia de mostaza metoximetilica y se la deja en reposo por 4 horas. Se separa por filtración el precipitado, se le lava con un poco de etanol frio y se le seca. Se obtiene 1-(N-metoximetil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metil-pirrolidina, de punto de fusión 101°.
- 15.

EJEMPLO 2

20. De manera semejante a la expuesta en el Ejemplo 1, pueden prepararse, a partir de los materiales de partida que se indican, los compuestos siguientes:

A partir de 2-amino-3,3-difenil-delta¹-pirrolina se obtiene 1-(N-metoximetil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenilpi-



rrolidina, de punto de fusión 121º.

5. A partir de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina e isotiocianato de carboetoximetilo se obtiene 1-(N-carboetoximetil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina, de punto de fusión 140º.

A partir de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina e isotiocianato de n-butilo se obtiene 1-(N-n-butil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina, de punto de fusión 105º.

10. A partir de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina e isotiocianato de dimetilaminopropilo se obtiene 1-(N-3'-dimetilaminopropil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina, de punto de fusión 130º;

15. A partir de 2-amino-3,3-difenil-delta¹-pirrolina e isotiocianato de dimetilaminopropilo se obtiene 1-(N-3'-dimetilaminopropil)-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenilpirrolidina, de punto de fusión 83-84º.

EJEMPLO 3

20. Se suspende en 20 cc de benceno absoluto, frío, 0,01 mol de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina. Luego se añaden 0,991 g de isocianato de n-butilo, se sacude la mezcla reaccional hasta disolución y se la deja reposar por una hora a la temperatura ambiente. A continuación se extrae el benceno en vacío, a 25º de temperatura del baño,
25. y se trata el residuo oleoso con una mezcla de 10 cc de



etanol, 10 cc de agua y 2 cc de ácido acético al 10%. Se obtiene 1-(N-n-butylcarbamoyl)-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina cristalina, de punto de fusión 80-82° (en metanol acuoso).

5. EJEMPLO 4

De manera análoga a la del Ejemplo 3 se obtiene de 2-amino-3,3-difenil-delta¹-pirrolina la 1-(N-n-butylcarbamoyl)-2-imino-3,3-difenilpirrolina, de punto de fusión 74° (en éter de petróleo).

10. EJEMPLO 5

Se añaden a 0,5 g de N-n-butyl-(1-metil-3,3-difenil-3-cianopropil)-urea en 10 cc de metanol 3 gotas de solución 1,3-molar de metilato sódico. Se deja reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 60 horas y luego se la diluye con 5 cc de agua y se la enfría hasta 0°. con lo cual cristalizan 0,41 g de 1-(N-n-butylcarbamoyl)-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina.

El material de partida puede prepararse así:

Se añaden despacio 0,73 g de n-butylamina a 2,76 g de 2,2-difenil-4-isocianatovaleronitrilo en 20 cc de benceno. Se deja la mezcla reaccional en reposo por



- una hora a la temperatura ambiente y luego se elimina el disolvente en vacío. Triturando el residuo oleoso (3,26 g) con un poco de éter, cristalizan 2,81 g de N-n-butil-N'-(1-metil-3,3-difenil-3-cianopropil)-urea. Punto de fusión, 89-91° (en etanol/agua).
- 5.

EJEMPLO 6

- Se añaden a 0,5 g de 2,2-difenil-4-isotiocianato-valeronitrilo en 15 cc de etanol 1,2-1,3 equivalentes de n-butilamina. Se deja reposar la mezcla reaccional por tres horas a la temperatura ambiente y luego se la concentra bajo presión reducida. Triturando el residuo con un poco de etanol, se obtienen 0,52 g de 1-(N-n-butiltiocarbamoil)-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina cristalina.
- 10.

El material de partida puede prepararse así:

15. Refrigerando con hielo, se añaden a gotas a 5 g de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina en 120 cc de benceno 1,15 g de tiofosgeno disueltos en 2,5 cc. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 4 horas, se separa el precipitado y se sacude la solución por 10 minutos con 100 cc de solución de bicarbonato sódico al 5 %. Se lava con agua la fase orgánica y se la seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se destila el residuo a 0,01 Torr y 190° de temperatura del
- 20.



baño. El destilado, 2,2-difenil-4-isotiocianatovaleeronitrilo, cristaliza al ser triturado con metanol; punto de fusión, 93° (en metanol).

EJEMPLO 7

5. Se suspenden en 30 cc de éter absoluto 1,3 g de 1-ciano-2-imino-3,3-difenil-5-metilpirrolidina y, agitando y a 0°, se trata la suspensión a gotas con una solución de 0,89 g de éster 0,0-dietílico de ácido ditiofosfórico en 20 cc de éter. Se agita la mezcla reaccional a 0° durante una hora
10. y luego se la satura con cloruro de hidrógeno seco, lo que hace que se origine una solución límpida. Se evapora el disolvente en vacío y se disuelve el residuo en 70 cc de agua. Luego se lava con éter la solución acuosa y se la alcaliniza en frío con NaOH 2-n. Se obtienen 0,92 g de
15. 1-tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenil-5-metil-pirrolidina, de punto de fusión 130° (en etanol).

El material de partida puede prepararse así:

- Una solución de 16 g de 2-amino-3,3-difenil-5-metil-delta¹-pirrolina en 130 cc de cloroformo se trata
20. con una solución de 10 g de carbonato potásico anhidro en 50 cc de agua y luego, con agitación enérgica, a 10-15° y en el curso de 3½ horas, con una solución de 10 g de bromociano en 60 cc de cloroformo. Transcurridas otras 4 horas,



- se separa la fase clorofórmica y se la sacude varias veces con ácido clorhídrico semiconcentrado. Alcalinizando los extractos clorhídricos con solución de carbonato potásico y refrigeración, se obtienen 5,2 g de 1-ciano-2-imino-3,3-difenil-5-metil-pirrolidina, de punto de fusión 145°.
- 5.

EJEMPLO 8

Formulación para pastillas

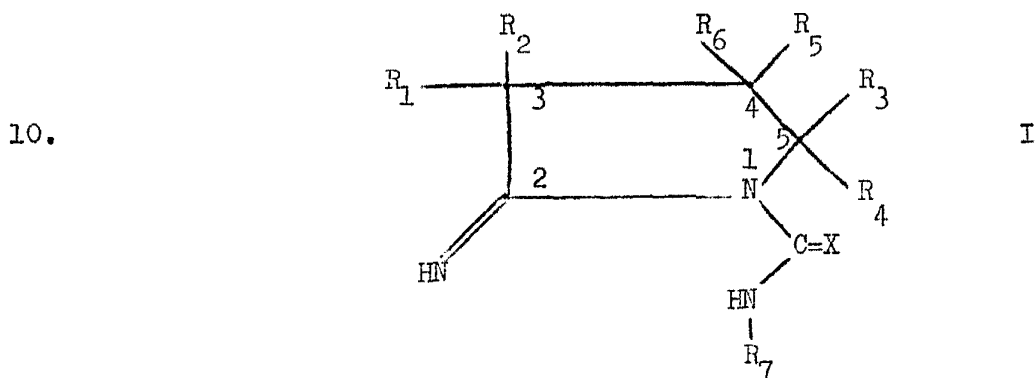
10.	Ingrediente activo (por ejemplo, 1-(N-n-butil)- -tiocarbamoil-2-imino-3,3-difenilpirrolidina)	112,50 mg
	Lactosa	147,50 mg
	Almidón de maíz	132,00 mg
	Talco	7,20 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,80 mg</u>
15.	Total	400,00 mg



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de la patente suiza nº 11854/68 del 7.8.68.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de pirrolidina de la fórmula



15. en la que R_1 es fenilo o fenilo sustituido por alquilo inferior, por alcoxilo inferior o por halógeno; R_2 es cicloalquilo inferior, cicloalqueno inferior, fenilo o fenilo sustituido por alquilo inferior, por alcoxilo inferior o por halógeno; R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, individualmente
- 20.



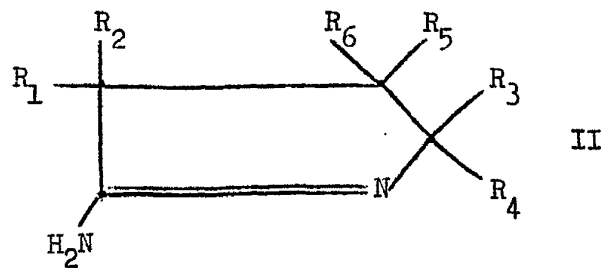
hidrógeno o alquilo inferior; R_7 es hidrógeno, alquilo inferior, carboalcoxilo inferior-alquilo inferior, dialquilamino inferior-alquilo inferior, alcoxilo inferior-fenilo o alcoxilo inferior-alquilo inferior; y X es oxígeno o azufre,

5.

y de las respectivas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, caracterizado por:

a) hacerse reaccionar a la temperatura ambiente o por debajo de ella un compuesto de la fórmula

10.



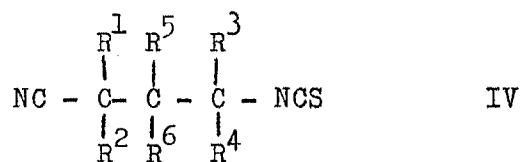
15.

o un H-tautómero respectivo, con un compuesto de la fórmula



o bien

b) hacerse reaccionar a la temperatura ambiente o por debajo de ella un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

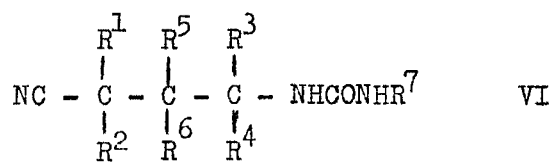
5.



o bien

c) tratarse un compuesto de la fórmula

10.

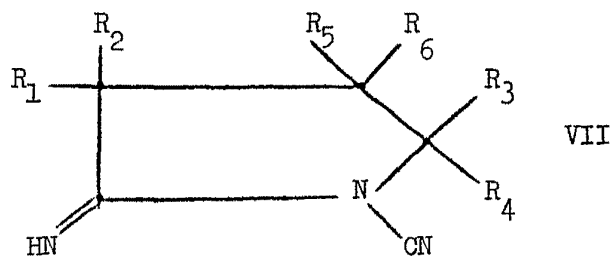


con una base;

o bien

d) hidratarse un compuesto de la fórmula

15.





o tratarse éste con sulfuro de hidrógeno o con un éster de ácido tiofosfórico; y, si se desea, convertirse en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable un compuesto de la fórmula I así obtenido.

5. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 y R^4 son hidrógeno o alquilo inferior, R^5 y R^6 son hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo inferior o carboalcóxilo inferior-alquilo inferior.

15. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^4 es metilo, R^7 es metoximetilo y X es azufre.

20. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^7 es metoximetilo y X es azufre.

25. 5. Un Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^4 es metilo, R^7 es



carboetoximetilo y X es azufre.

5. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^4 es metilo, R^7 es n-butilo y X es azufre.

10. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII, en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^4 es metilo, R^7 dimetilaminopropilo y X es azufre.

15. 8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^7 es dimetilaminopropilo y X es oxígeno.

20. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de las fórmulas II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^4 es metilo, R^7 es n-butilo y X es oxígeno.

25. 10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, R^7 es n-butilo y X es oxígeno.



11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse materiales de partida de la fórmula II, III, IV, V, VI y VII en los que R^1 y R^2 son fenilo, R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno, R^4 es metilo y X es azufre.

12. Un procedimiento para la preparación de compuestos de pirrolidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 6 de Agosto de 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ