

401273



Int. Cl.: C07D 11B 617	P. - 50.444
	Case 5/489

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-HIDROXI-1-FE  
NIL-2-PIRROLIDINO-PENTANO, SUS DIASTEREOISOMEROS Y  
SUS SALES"

(Clase Internacional C07d)

Prioridad: República Federal Alemana, 30 de Marzo de 1971

Nº P 21 15 281.8

23.3.72

401273

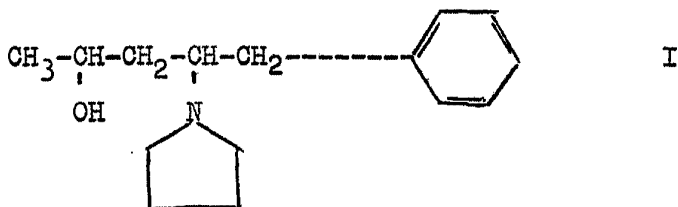
28

P.- 50.444

El invento concierne, en calidad de nuevos compuestos, a la mezcla de diastereoisómeros del 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano de la fórmula general I

5

10



15

a los diastereoisómeros individuales de esta mezcla, a sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, y a procedimientos para su preparación.

20

Los compuestos de la fórmula I tienen, de modo sorprendente, un efecto estimulador del sistema central más intenso junto con una toxicidad más redu-

401273

28 MAR 1950

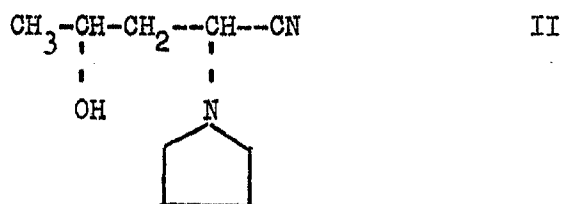


cida que el conocido compuesto 1-fenil-2-pirrolidino-  
pentano (véase memoria de patente alemana federal  
1.088.962).

Los nuevos compuestos son preparados, según  
el invento, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se hace reaccionar 4-hidroxi-2-pirrolidino-  
-butironitrilo de la fórmula II

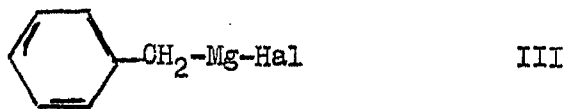
10



15

a temperaturas entre 0° y 50°C, preferiblemente entre  
10° y 15°C, con un reactivo de Grignard de la fórmula  
general III

20



25

en la que Hal significa un átomo de halógeno, preferi

18.3.72

401273



blemente un átomo de cloro o de bromo. La reacción se efectúa en un disolvente apropiado para reacciones de Grignard, tal como éter, dioxano, tetrahidrofurano o sus mezclas, o también con benceno.

5                   Después de haber tenido lugar la reacción, la mezcla de reacción es descompuesta en frío con un ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético o también con cloruro de amonio en presencia de - agua, y a continuación es tratada después de añadirse  
10 una base, por ejemplo amoníaco.

                  Siempre que después de esta reacción resulta una mezcla de los diastereoisómeros del 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano, lo cual ocurre siempre, si se parte de una mezcla de diastereoisómeros -  
15 del compuesto de partida de la fórmula II, esta mezcla puede ser descompuesta o desdoblada en caso deseado en los componentes individuales por medio de métodos de separación físicos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales, por ejemplo de los clor-  
20 hidratos, o por cromatografía.

                  Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en caso deseado a continuación en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos entran en consideración  
25 por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, áci-

401273



do sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico.

El compuesto de partida de la fórmula general II se puede preparar por ejemplo del siguiente modo: el 3-oxo-butiraldehído-dimetilacetal es reducido en primer lugar con un hidruro complejo - para ello es especialmente apropiado el borohidruro de sodio -, con el fin de formar el 3-hidroxi-butiraldehído-dimetilacetal, y éste último es hecho reaccionar a continuación a la temperatura ambiente con clorhidrato de pirrolidina y cianuro de potasio.

Tal como ya se ha indicado inicialmente, tanto la mezcla de los diastereoisómeros como también los componentes individuales de esta mezcla poseen un excelente efecto estimulador del sistema central junto con una pequeña toxicidad. El componente A del Ejemplo 2 es, por ejemplo, activo como excitante de modo significativamente más intenso y significativamente menos tóxico que el conocido 1-fenil-2-pirrolidinopentano.

El efecto excitante fue medido como un aumento de la motilidad de los animales de ensayo en una variante del método de Friebel, Sommer y Varadan (Arzneim.-Forschung 9, 126 [1959]).

En cada caso 5 ratones hembras se encontra-

401273

28



ban en el periodo de tiempo de 30 hasta 45, de 90 has  
ta 105 y de 150 hasta 165 minutos después de adminis-  
tración de las sustancias en una jaula de actividad  
con fotocélulas con 10 foto-resistencias colocadas  
5 por debajo de un suelo de vidrio, cuyas interrupcio-  
nes de iluminación provocadas por los ratones que se  
movían fueron registradas mediante relevadores conta-  
dores. El componente A del Ejemplo 2 y el 1-fenil-2-  
pirrolidino-pentano, en lo que sigue designados como  
10 sustancias A ó C, respectivamente, fueron administra-  
dos por vía oral en forma de solución al 0,9% de sal  
común; grupos testigos recibieron el disolvente tam-  
bién por vía oral. Los ensayos con disolvente y con  
sustancia fueron repetidos 4 veces con nuevos grupos  
15 de ratones. Los resultados fueron determinados por me-  
dio de análisis regresivo lineal, por análisis de co-  
varianza lineal y por cálculo de la actividad relativa  
de modo estadístico a partir de los valores indivi-  
duales de medición.

20 En este caso se mostró que se alcanza un au-  
mento de 100% de la motilidad en comparación con los  
grupos testigo en el primer periodo de observación por  
medio de 9 mg/kg de sustancia A y por medio de 25 mg/kg  
de sustancia C y en el segundo periodo de observación  
25 por medio de 11 mg/kg de sustancia A y por medio de más

401273



de 25 mg/kg de sustancia C. En el tercer periodo de observación ya no se aumenta la motilidad al doble de la de los grupos testigo con ninguna de las dos sustancias.

5                    Entre las sustancias A y C se puede comprobar una regresión lineal positiva entre el logaritmo de la dosis y de la motilidad. Para ambas sustancias existen iguales relaciones de dosis a efecto. Por esta razón, se puede determinar con facilidad la actividad relativa de la sustancia A en comparación con la sustancia C; esta relación fue determinada del siguiente modo:

	Periodo de observación	Actividad relativa de A con relación a C	Límite de confianza
15	30 - 45 Min.	2,10	(1,45 - 3,05)
	90 - 105 Min.	2,38	(1,52 - 3,99)
	105 - 165 Min.	1,72	(0,95 - 2,81)

La toxicidad aguda fue determinada como DL<sub>50</sub> en grupos cada vez de 5 ratones hembras y 5 ratones machos por cada dosis después de administración por vía oral por sonda de garganta. El periodo de observación posterior fue de 14 días. La evaluación se efectuó de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon (J. pharmacol. exp. Therap. 96, 99, 1949). La sustancia A es esencialmente menos tóxica que la sustancia

401273



C; para A se determinó un valor de  $DL_{50}$  de 390 mg/kg de ratón, y para C se determinó uno de 198 mg/kg de ratón.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplos de la preparación de la sustancia de partida:

Ejemplo A

3-hidroxi-butiraldehído-dimetilacetal.

Se mezclan durante 5 horas bajo agitación, a una temperatura de 30-40°C, 79,2 g de 3-oxo-butiraldehído-dimetilacetal en 450 ml de metanol, en porciones, con 22,8 g de borohidruro de sodio. Después de reposar durante 10 horas a la temperatura ambiente se separa por destilación la cantidad principal del disolvente, se mezcla el residuo con 750 ml de agua, se satura la solución acuosa con sal común y se extrae varias veces con éter. Los extractos en éter reunidos son secados sobre sulfato de sodio y son liberados del disolvente. El residuo remanente es destilado en vacío.

Se obtiene el acetal en forma de líquido incoloro de p. de eb. 12 mm de Hg 70 - 72°C, con un rendimiento de 60 g.

40 1273



Ejemplo B

4-hidroxi-2-pirrolidino-butironitrilo

28,8 g de pirrolidina son neutralizados bajo enfriamiento con la cantidad calculada de ácido clorhídrico concentrado y a continuación son mezclados de nuevo con una cantidad de ácido clorhídrico tal que se alcanza un valor de pH de alrededor de 4.

Luego se añaden gota a gota 53,2 g de 3-hidroxi-butiraldehído-dimetilacetal, se agita la carga de reacción durante 90 minutos a la temperatura ambiente y luego se agregan bajo enfriamiento a 20°C 26 g de cianuro de potasio, disueltos en un poco de agua.

Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente se diluye el producto de reacción con 200 ml de agua y se extrae con éter. El extracto en éter es lavado con agua y luego es extraído dos veces con ácido clorhídrico al 10%. La solución acuosa ácida se alcaliniza por adición de amoníaco acuoso y se recoge en éter el aceite que se separa de este modo. La solución en éter es secada y liberada del disolvente.

Se obtienen 18 g de 4-hidroxi-2-pirrolidino-butironitrilo en forma de líquido amarillento de p. de eb. 0,1 mm de Hg 80-82°C.

Ejemplos de la preparación del producto fi-

401273

28



nal.

Ejemplo 1

5 Mezcla de los diastereoisómeros del 4-hidroxi-1-fenil-  
-2-pirrolidino-pentano.

10 A una temperatura de 10 hasta 15°C se añade  
gota a gota bajo agitación una solución de 17,9 g de  
4-hidroxi-2-pirrolidino-butironitrilo en 300 ml de éter  
absoluto a un compuesto de Grignard preparado de mane  
15 ra usual a partir de 5,61 g de polvo de magnesio y  
35,25 g de cloruro de bencilo en éter absoluto. Una  
vez terminada la adición se calienta la carga de reac-  
ción durante dos horas bajo reflujo, luego se incorpo  
ra el producto de reacción en hielo y se acidifica con  
15 ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa en áci-  
do clorhídrico se alcaniliza con amoníaco, se recoge  
en éter el aceite separado y luego se separa el disol  
vente por destilación. El residuo remanente proporci-  
ona en la destilación en vacío 12 g de un líquido amari  
20 llento de p. de eb. 0,05 mm de Hg 112-115°C, que con-  
siste en una mezcla de los diastereoisómeros del 4-hi  
droxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano.

Ejemplo 2

25 Desdoblamiento de la mezcla de los diastereoisómeros



del 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano.

Se disuelve en acetona la mezcla de diastereo  
isómeros obtenida según el Ejemplo 1 y se agrega una  
solución de ácido clorhídrico gaseoso en éter hasta  
5 pH 7,5. De este modo precipita uno de los isómeros  
(el A) en forma de clorhidrato de p. de f. 172-173°C,  
que se filtra con succión. El producto filtrado de es  
to es liberado del disolvente. Se mezcla el residuo -  
remanente con amoníaco acuoso, se recoge en éter la  
10 amina separada, se evapora el éter y se destila nueva-  
mente el residuo. El producto destilado se disuelve en  
acetona, se añade una solución de ácido clorhídrico  
gaseoso en éter hasta pH 7. En este caso precipita el  
otro isómero (el B) en forma de clorhidrato, que es  
15 filtrado con succión. Después de la recristalización  
en acetona, éste funde a 126-127°C.

La base puesta en libertad a partir del clor  
hidrato del isómero A con amoníaco funde, después de  
la recristalización en éter de petróleo, a 47°C.

20 A partir de la base libre del isómero A se  
preparan además las siguientes sales:

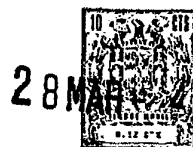
Fosfato, p. de f. 196-197°C.

Sulfato, p. de f. 154-156°C.

Fumarato, p. de f. 167-168°C.

25 Un compuesto de la fórmula I y sus sales --

401273



pueden ser incorporados, por sí solos o en combinación con otras sustancias activas, en los preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual para adultos es en general de 5 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 30 mg.

Ejemplo I.

Tabletas con 10 mg de clorhidrato de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano.

10

Composición

1 tableta contiene:

Clorhidrato de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano

10,0 mg

Lactosa

38,0 mg

Fécula de patata

46,0 mg

Polivinilpirrolidona

5,0 mg

Estearato de magnesio

1,0 mg

100,0 mg

20

Procedimiento de preparación

La sustancia activa mezclada con lactosa y fécula de patata es humedecida de modo uniforme con una solución etanólica al 20% de la polivinilpirrolidona, es granulada a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,5 mm, es secada a 45°C y es hecha pa

25

401273



sar nuevamente a través de un tamiz con una anchura de  
mallas de 1,0 mm.

El granulado así obtenido es mezclado con es  
tearato de magnesio y es comprimido para formar table  
5 tas.

Peso de las tabletas: 100 mg;

Troquel: 7 mm, plano.

Ejemplo II

10 Grageas con 15 mg de clorhidrato de 4-hidroxi-1-fenil-  
-2-pirrolidino-pentano.

Composición:

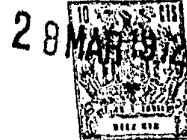
1 núcleo de grageas contiene:

15	Sustancia activa	15,0 mg
	Lactosa	14,0 mg
	Fécula de maíz	8,0 mg
	Polivinilpirrolidona	2,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
20		40,0 mg

Procedimiento de preparación

La sustancia activa mezclada con lactosa y  
fécula de maíz es humedecida de modo uniforme con una  
25 solución etanólica al 20% de la polivinilpirrolidona,

40 1273



es granulada a través de un tamiz con anchura de mallas de 1,5 mm, es secada a 45°C y es hecha pasar de nuevo a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,0 mm.

5 El granulado así obtenido es mezclado con es tearato de magnesio y es comprimido para formar núcleos de grageas.

Peso de los núcleos: 40,0 mg

Troquel: 5,0 mm, abovedado.

10 Los núcleos de grageas así preparados son re vestidos, de acuerdo con procedimientos conocidos, con una envolvente, que en lo esencial consiste en azúcar y talco. Las grageas terminadas son pulidas con ayuda de cera de abejas.

15 Peso de las grageas 70,0 mg.

### Ejemplo III

Ampollas con 10 mg de clorhidrato de 4-hidróxi-1-fenil--2-pirrolidino-pentano.

20

#### Composición:

1 ampolla contiene:

Sustancia activa 10,0 mg

Polietilenglicol 600 100,0 mg

25 Agua destilada hasta 2,0 ml

401273



Procedimiento de preparación

En agua destilada, hervida y enfriada bajo protección con nitrógeno gaseoso, se disuelven bajo protección adicional con gas el polietilenglicol y la sustancia activa. La solución es completada con agua previamente tratada hasta el volumen establecido y es filtrada de modo estéril. Todas las etapas de trabajo deben efectuarse en luz difusa.

Modo de carga: en ampollas de 2 ml de color pardo bajo protección con nitrógeno gaseoso.

Esterilización: durante 20 minutos a 120°C.

Ejemplo IV:

Gotas con 1.0 mg de clorhidrato de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano.

Composición:

1 ml de solución para gotas contiene:

	Sustancia activa	10,0 mg
20	Azúcar de caña	350,0 mg
	Ácido sórbico	1,0 mg
	Esencia de cacao	50,0 mg
	Alcohol etílico	0,2 ml
	Polietilenglicol 600	0,1 ml
25	Agua destilada	hasta 1,0 ml

401273



Procedimiento de preparación

El ácido sórbico es disuelto en alcohol y se añade la misma cantidad de agua. Allí se disuelve la sustancia activa (solución 1). El azúcar es disuelto en el agua restante (solución 2).

La solución 2, el polietilenglicol 600 y la esencia de cacao son agregados bajo agitación a la solución 1. Se filtra a través de un filtro apropiado.

1 ml de solución para gotas = 10 mg de clorhidrato de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano.

La preparación, el modo de carga y el almacenamiento de la solución deben efectuarse bajo protección con nitrógeno gaseoso y bajo protección contra la luz.

20

25

18.3.72

401273

11



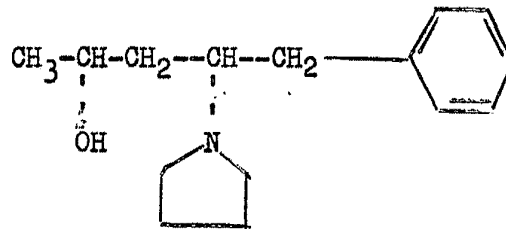
5

- REIVINDICACIONES -

10

1.- Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano de la fórmula I

15



20

y las sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar 4-hidroxi-2-pirrolidino-butironitri-

25

31.8.72

- 17 -





11 SET 1972

401273

ción 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 50°C.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se separa o desdobra una mezcla de diastereoisómeros del 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano por cristalización fraccionada de las sales.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque en calidad de sales se utilizan los clorhidratos.

5.- Procedimiento para la preparación de 4-hidroxi-1-fenil-2-pirrolidino-pentano, sus diastereoisómeros y sus sales.

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

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

20 Madrid, 11 SET. 1972

P.A.

Alberto de Elzoburu  
Por Poder.

25 31.8.72/RTA.-