

P.- 51.512  
AHR Case 219

405116



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de A.H. ROBINS COMPANY INCORPORATED

entidad norteamericana

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

por: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE  
3-(PIRIDIL) PIRROLIDINAS Y PIRROLINAS"

(Clase Internacional C07d)

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D 11 A 61 K

19-7-72

POOR  
QUALITY

405116

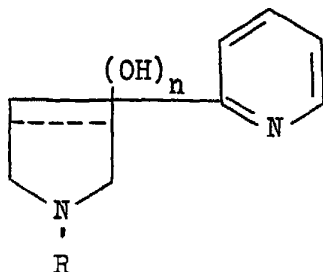
- 2 -



La invención se refiere a compuestos novedosos de pirrolidina y de pirrolina, y más particularmente se relaciona con 1-R-3(2-piridil)-3-pirrolidinoles y 3-pirrolinas, a sus composiciones y a métodos para prepararlos y usarlos.

La invención está relacionada especialmente con compuestos novedosos que tienen la fórmula:

10



(Fórmula I)

15

en donde R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior y alcoxi carbonilo inferior; n es 1 y 0, y cuando n es cero la línea punteada representa una doble ligadura; y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables.

20

El concepto novedoso de la presente invención reside en la introducción de un radical hidroxilo y un radical 2-piridilo en la posición 3 de un compuesto de pirroli-

25

19-7-72

24 JUL 1954  
RECEIVED  
BUREAU OF  
PHARMACEUTICALS

4 0 5 1 1 6

- 3 -

dina, y la deshidratación subsecuente de los 1-R-3-(piridil)-3-pirrolidinoles novedosos preparados de esa manera a 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolinas novedosas. Los compuestos poseen actividad anestésica local.

Los 1-R-3(2-piridil,)-3-pirrolidinoles son extremadamente estables en ácido fuerte, y puede ser deshidratado a las pirrolinas en ácido polifosfórico, a temperaturas elevadas.

La presente invención contempla además el uso de los compuestos novedosos en mamíferos, cuando se desea anestesia local. Usualmente se efectúan preparaciones útiles para infiltración, bloqueo nervioso, anestesia peridural y anestesia caudal, como soluciones estériles de las sales con ácidos de los compuestos novedosos de la presente invención, las soluciones conteniendo de 0.5 por ciento a 5.0 por ciento del ingrediente activo.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinoles y 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolinas, nuevas y útiles. Es otro objeto proporcionar 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinoles útiles como anestésicos locales y como intermediarios para la preparación de 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolinas. Otro -- objeto más es proporcionar métodos para preparar los compuestos nuevos y útiles descritos aquí. Otros objetos de la invención serán aparentes para quien sea experto en el

405116

24 JU



- 4 -

arte, y otros objetos más serán aparentes más adelante.

En la definición de los símbolos, en la fórmula I anterior y en donde quiera que aparezcan a través de toda la descripción y sus cláusulas, los términos usados -- aquí tienen el siguiente significado:

El término "alquilo inferior" incluye radicales de cadena recta y ramificada de hasta 8 átomos de carbono inclusive, y está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "fenilalquilo inferior" incluye grupos tales como bencilo, fenetilo, metilbencilo, fenilpropilo y similares.

El alcoxi carbonilo inferior tiene la fórmula  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-O-} \end{array}$  alquilo inferior.

#### MÉTODOS DE PREPARACION

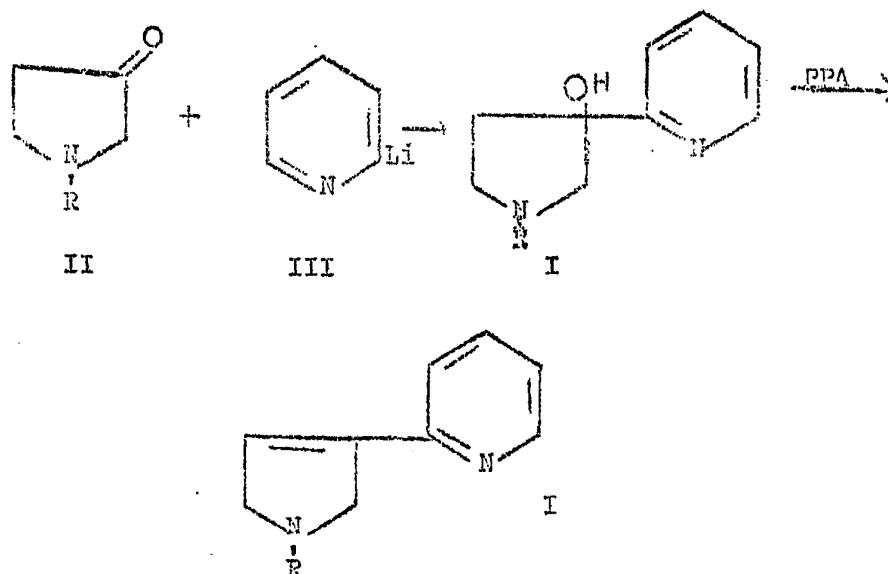
Se logra la preparación de los 1-R-3-(2-piridil) 3-pirrolidinoles novedosos I y 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolinas novedosas I, haciendo reaccionar una 1-R-3-pirrolidinona II con 2-litio piridina III, y deshidratación del 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol. La secuencia de reacción se ilustra mediante el siguiente esquema:

**POOR  
QUALITY**

405116



- 5 -



en donde R tiene los valores dados anteriormente. Un método general adecuado para preparar los compuestos de la fórmula I es como sigue:

Se prepara una solución etérea de n-butil-litio a  $-10^{\circ}\text{C}$ . mediante la adición bromo de n-butilo, a una suspensión agitada de alambre de litio en éter. Se enfría la solución agitada a  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$ , y se añade una solución etérea de 2-bromopiridina. Después que se forma el compuesto de 2-litio-piridina, se trata la solución agitada con una solución etérea de la 1-R-3-pirrolidona seleccionada. Después de la reacción, que se operará a  $-40^{\circ}\text{C}$ , a  $-60^{\circ}\text{C}$ , se deja que la mezcla de reacción se caliente aproximadamente hasta  $5-10^{\circ}\text{C}$ ., y se añade a una mezcla de hielo y agua. Se aísla el 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol mediante ex-

24 JU



405116

- 6 -

tracción base de la capa etérea.

Se calienta una mezcla de una parte de un 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol y 5 a 8 partes de ácido polifosfórico, a una temperatura de alrededor de 160°C. a alrededor de 190°C durante un período de alrededor de 15 minutos a alrededor de 30 minutos. Se hace básica la mezcla enfriada, y se extrae la 1-R-3-(2-piridil)-3-pirridina insoluble en base, utilizando un solvente adecuado.

Los métodos alternativos para la preparación de los 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinoles incluyen: (a) hidrogenación de los halogenuros de 1-bencilpirrolidinio, (b) alquilación de los 3-(2-piridil)-3-pirrolidinoles y (c) hidrólisis de 1-alcoxicarbonil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinoles. Los métodos anteriores se ilustran más completamente en los ejemplos que siguen.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las preparadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados tales como, por ejemplo, las preparadas a partir tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, sulfámico, tartárico, fumárico, bromhídrico, yorhídrico, glicólico, cítrico, maleico, fosfórico y similares.

La acción anestésica local, según se determina por anestesia de infiltración mediante administración intradérmica en conejillos de indias, se efectuó de acuerdo con el siguiente procedimiento, que es básicamente el descrito -

405116

24 JUN 1947



- 7 -

por Bulbring, E. y Wajda, I., J. Pharmacol. Exp. Therap.  
85: 78-84, 1945.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA PARA ANESTESIA DE INFILTRACION

Se condujo pruebas para la anestesia de infiltración en conejillos de indias albinos, de ambos sexos, con pesos corporales de alrededor de 400 a 1100 gramos. Los animales estuvieron conscientes, y restringidos ligeramente en cajas de plástico durante todos los experimentos. Se les quitó el pelo de los lomos con depiladores eléctricos. Se inyectó soluciones de los compuestos de prueba, intradérmicamente, usando 6 a 8 sitios por animal, cada sitio aproximadamente a un centímetro de la línea media. El volumen de inyección fue siempre de 0.2 ml. Se marcó cada sitio con tinta, de modo que facilitara la ubicación durante el curso del experimento. Se aplicó estímulos ( pinchazos con homostato) a cada área tratada, en una serie de 6 con intervalos entre los 6 que variaron aleatoriamente. Se aplicó una serie de estímulos antes del tratamiento, y a 5, 10, 15 30 y 60 minutos después del tratamiento. Se registró el número de respuestas en cada intervalo de tiempo.

Los siguientes resultados son para los compuestos preferidos de esta invención, pertenecientes a los ejemplos

405116

24 JUL 1972



- 8 -

1 y 7; o sea, el 1-bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol y la 1-bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolina, en comparación con la lidocaína y la procaína. Estos compuestos preferidos tienen actividad anestésica local potente.

Actividad anestésica local.- Administración intradérmica a conejillos de indias.- Reducción porcentual en la respuesta a estímulos dolorosos.

Compuesto	Concentración, mg/ml.	Nº de ani- males.	% de reducción en las respuestas, mi- nutos después de la inyección.			
			5	15	30	60
Lidocaína	30	35	97	92	70	24
	10	15	89	70	24	1
	3	7	86	45	0	0
Procaína	30	8	90	88	81	23
	10	7	98	72	19	0
	3	3	67	28	0	0
Ejemplo 1	30	15	100	95	86	36
	10	6	97	86	67	17
	3	7	100	57	21	0
Ejemplo 7	30	16	96	89	73	39
	10	6	67	59	44	14
	3	3	78	33	17	0

4 0 5 1 1 6



- 9 -

Actividad anestésica local.- Administración intradérmica a conejillos de indias.- Resultados de la evaluación estadística de los datos de efecto de concentración<sup>a</sup>

Compuesto	CAL <sub>50</sub> <sup>b</sup> mg/ml.	Límites confiables en 95% mg/ml	Pendiente	Potencia relativa
Lidocaína	4.0	2.4 - 5.7	4.36	100 <sup>c</sup>
Procaína	5.5	2.6 - 8.2	3.92	73
Ejemplo 1	2.1	0.72 - 3.6	5.03	190
Ejemplo 7	6.4	3.3 - 9.2	3.81	62

<sup>a</sup>Tomados del Cuadro 1 - reducción porcentual en las respuestas a intervalos de 15 minutos.

<sup>b</sup>Concentración anestésica local<sub>50</sub>, la concentración que se esperaría que bloqueara las respuestas al 50% de los estímulos.

<sup>c</sup>El valor para la lidocaína asignado arbitrariamente.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse como bases libres o en la forma de sus sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables. Pueden componerse y formularse a preparaciones farmacéuticas a administración tópica y parenteral, con materiales orgánicos o inorgánicos sólidos, que sean vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden adoptar la forma de trociscos, ungüentos, soluciones y similares. Tales composi -

405116

24



- 10 -

ciones están dentro del alcance de la presente invención.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención, y no deben considerarse limitándola en espíritu ni en alcance.

EJEMPLO 1

Diclorhidrato de 1-Bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol

Se añadió a gotas una solución de 17 g. (0.12 mol) de bromuro de n-butilo en 33 ml de éter seco, a una suspensión agitada y enfriada (-10°C) de 1.7 g. (0.25 mol) de alambre de litio en 100 ml de éter. Después que se disolvió el litio, se enfrió la mezcla a una temperatura entre -40 y -60°C, mientras se añadió una solución de 17.5 g. (0.11 mol) de 2-bromopiridina en 20 ml. de éter. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 15 minutos a -40°C, y luego se trató con una solución de 17.5 g. (0.1 mol) de 1-bencil-3-pirrolidinona en 50 ml. de éter. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 10°C, y luego se vertió sobre agua helada. Se extrajo la capa éterea a ácido-base y el extracto etéreo del aceite insoluble en base se secó sobre el sulfato de magnesio, y luego se evaporó a un aceite. Se disolvió el aceite en acetona y se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, produciendo una goma que, por trituración

405116

24 JU



- 11 -

con acetona caliente, dió 22.0 g. (68%) del diclorhidrato cristalino, que fundió a 195-215°C con descomposición. La recrystalización en isopropanol no elevó el punto de fusión.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O$ :

C, 58.73; H, 6.16; N, 8.56

Encontrado:

C, 58.45; H, 6.14; N, 8.43

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 1-Etoxicarbonil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol.

Se añadió a gotas una solución de 85 g. (0.6 mol) de bromuro de n-butilo en 175 ml de éter seco, a una suspensión agitada (-10°C) de 8.5 g. (1.25 mol) de alambre de litio en 500 ml. de éter. Después que se disolvió el litio, se enfría la mezcla entre -40 y -60°C, y se añadió una solución de 87.5 g. (0.55 mol) de 2-bromopiridina en 100 ml de éter. Después de la adición, se agitó la mezcla durante 15 minutos a -40°C, y luego se trató con 60 g. (0.2 mol) de 1-etoxicarbonil-3-pirrolidinona en 250 ml. de éter. Se dejó calentar la mezcla a 10°C, y luego se vació sobre agua helada. Se separó la capa etérea y se extrajo la capa acuosa con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron a ácido-base y el aceite insoluble en la base se extrajo

405116

24



- 12 -

con cloroformo. Se desprendió la solución seca (en sulfato de magnesio) para dar 66 gramos de aceite. Se destiló el aceite crudo para eliminar el material subproducto y la fracción que destiló a 158-164°C/0.2 ml, contuvo el material deseado. Se trató una solución en acetona del aceite con cloruro de hidrógeno gaseoso, y se precipitó la sal clorhidrato mediante la adición de éter seco. La trituración del precipitado con éter dió un sólido que se cristalizó en isopropanol-éter isopropílico, y luego en acetonitrilo para dar 11 gramos (10 por ciento) de producto que fundió a 174-176°C.

Análisis calculado para:  $C_{12}H_{17}N_2O_3Cl$ :

C, 52.84; H, 6.28; N, 10.27

Encontrado:

C, 53.04; H, 6.33; N, 10.43

### EJEMPLO 3

#### Diclorhidrato de 3-(2-piridil)-3-pirrolidinol.-

Se puso al reflujo una mezcla de 23.6 gramos (0.1 mol) de 1-etoxicarbonil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol y 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado, durante 72 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, hasta un semi-sólido que cristalizó cuando se trituró

405116



1972

- 13 -

con isopropanol. El producto crudo pesó 16 gramos (67%) y fundió a 151-155°C. Se recristalizó la sal hidrato en una mezcla de metilacetato-etanol, y fundió a 212-215°C.

Análisis calculado para:  $C_7H_{14}N_2CO_2$ :

C, 45,59; H, 5,95; N, 11,81

Encontrado:

C, 45,34; H, 5,90; N, 11,73

EJEMPLO 4

Yodidato de 1-metil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol.

Se mezcló una solución de 1-bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol (aislada de 9.8 gramos del diclorhidrato) en 25 ml de etanol al 95 por ciento, con 4.25 gramos (0.03 mol) de yoduro de metilo, y se agitó la mezcla durante la noche. Se trató la mezcla con catalizador de diez por ciento de paladio sobre carbón, y se sacudió en tres atmósferas de hidrógeno a alrededor de 60°C. Se filtró la mezcla enfriada y se concentró el filtrado a un aceite que solidificó y se cristalizó en acetona-éter. La sal yodhidrato pesó 3 gramos (33 por ciento) y fundió a 154-156°C.

Análisis calculado para:  $C_{10}H_{15}INO$ :

POOR  
QUALITY

405116

24



- 14 -

Encontrado: C, 39.23; H, 4.94; N, 9.15  
C, 39.23; H, 4.96; N, 8.85

EJEMPLO 5

Cuando, en el procedimiento de los Ejemplos 1, 2 y 4, se reemplaza la 1-bencil-3-pirrolidinona por una cantidad equimolar de:

1-fenetil-3-pirrolidinona  
1-etil-3-pirrolidinona  
1-propil-3-pirrolidinona, y  
1-metoxicarbonil-3-pirrolidinona, se obtiene:  
1-fenetil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol,  
1-etil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol,  
1-propil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol, y  
1-metoxicarbonil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 3-(2-piridil)-3-pirrolina.-

Una mezcla de 8 gramos (0.036 mol) de 3-(2-piridil) 3-pirrolidinol y 50 ml. de ácido polifosfórico, se agitó a 180°C. Se calentó la mezcla hasta que cesó la espunación, y luego se neutralizó cuidadosamente con solución fría de

405116

24



- 15 -

hidróxido de sodio al 50%. Se extrajo el producto en cloroformo, que se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a un aceite (4.5 gramos). Se disolvió el aceite crudo en isopropanol, y se trató la solución con cloruro de hidrógeno etéreo. El clorhidrato fundió a 230°C. con descomposición; el rendimiento fue de 3.5 gramos (45 por ciento). El espectro de resonancia magnético nuclear apoyó la estructura 3,4-pirrolina.

#### EJEMPLO 7

#### Clorhidrato de 1-Bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolina

Una mezcla de 32.7 gramos (0.1 mol) de 1-bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado que contiene 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, se puso al reflujo durante ocho horas. La cromatografía en capa delgada no mostró deshidratación. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió el residuo en aproximadamente 200 ml de ácido polisulfúrico. Se calentó sucesivamente la mezcla durante 15 minutos a 170°C, se enfrió y se neutralizó cuidadosamente con solución de hidróxido de sodio al 50%. Se extrajo el producto en benceno, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a un aceite. Se trató una solución etérea

405116

24 JUL



- 16 -

del aceite con cloruro de hidrógeno etéreo. Se cristalizó el clorhidrato en isopropanol caliente; rendimiento 13.5% (50%). La sal fundió a 207-210 grados centígrados con descomposición.

Análisis calculado para:  $C_{16}H_{17}N_2OCl$ :

C, 70.45; H, 6.28; N, 10.27

Encontrado:

C, 70.54; H, 6.31; N, 10.31

EJEMPLO 8

Cuando, en el procedimiento del ejemplo 7, se reemplaza el 1-bencil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol por una cantidad equimolar de:

1-fenetil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol.

1-metil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol

1-etil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol, y

1-propil-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol, se obtiene:

1-fenetil-3-(2-piridil)-3-pirrolina,

1-metil-3-(2-piridil)-3-pirrolina

1-etil-3-(2-piridil)-3-pirrolina, y

1-propil-3-(2-piridil)-3-pirrolina.

405116

- 17 -

24 JUL



5 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en los Estados Unidos de América, el 26 de Ju-  
lio de 1.971, bajo el Nº 166.254, se acoge a los benefi-  
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

10

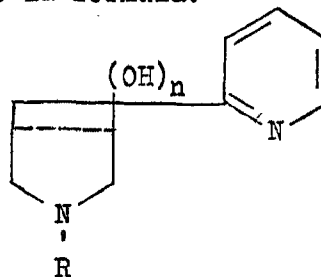
REIVINDICACIONES

15

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 años, son los  
siguientes:

20

1.- Un proceso para la preparación de un  
compuesto que tiene la fórmula:



25

21-7-72

*Rey*

405116

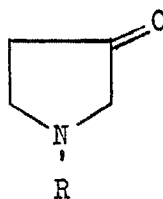
24 JUL 1972



- 18 -

en donde: R se selecciona de alquilo inferior, hidrógeno, fenilalquilo inferior y alcoxycarbonilo inferior; n se selecciona de uno y cero, y cuando n es cero, la línea punteada es una doble ligadura; que comprende las etapas de: (1) mezclar y hacer reaccionar una 1-R-3-pirrolidinona de la fórmula:

10



15

en donde R es como se definió anteriormente, con 2-litio piridina para dar un 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol, y (2) deshidratar el 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolidinol preparado en la etapa (1) usando ácido polifosfórico, para dar una 1-R-3-(2-piridil)-3-pirrolina.

20

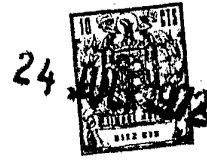
2.- Proceso para la preparación de nuevos derivados de 3-(piridil) pirrolidinas y pirrolinas.

25

21-7-72

*Rg*

405116



- 19 -

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

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

5

24 JUL. 1972

Madrid,

P.A.

10

Alberto de Elzaburu  
Per Poder.  
*[Handwritten signature]*

15

20

25

21-7-72

*[Handwritten signature]*