

414289

-6



414289

P.- 54.321

N/Dossier  
Nº 188/73

Int. Cl.: C07D, AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.C. 9-5-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS

entidad francesa

establecida en 71, Avenue du Général De Gaulle, 92130

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA  
 $\Delta$ 1-PIRROLINA"

(clase Internacional C07d)

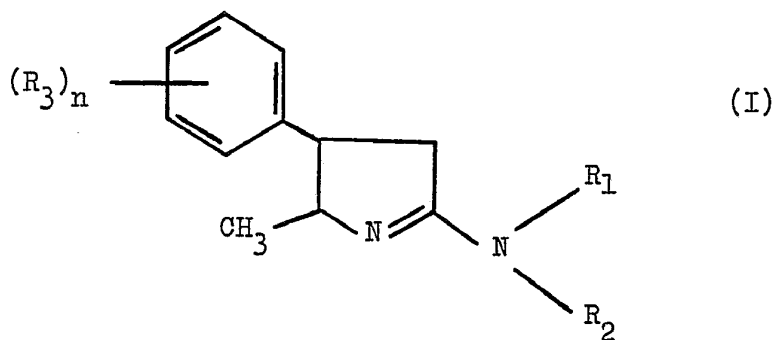
414289

p. 6



El presente invento concierne a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de  $\Delta 1$ -pirrolina.

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de derivados de  $\Delta 1$ -pirrolina de fórmula general



en la cual  $R_1$  tomado separadamente representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, fenilalcoholo, fenilo, un radical dialcoholilaminoalcoholo o un radical  $-NH-\overset{\overset{O}{||}}{C}-O-R_4$ , siendo  $R_4$  un radical alcoholo; y  $R_2$  tomado separadamente representa un átomo de hidrógeno; o bien  $R_1$  y  $R_2$  tomados en conjunto forman con el átomo de nitrógeno al que están fijados un núcleo heterocíclico que tiene de 5 a 7 eslabones que puede llevar como segundo heteroátomo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno que por su parte puede llevar un radi-

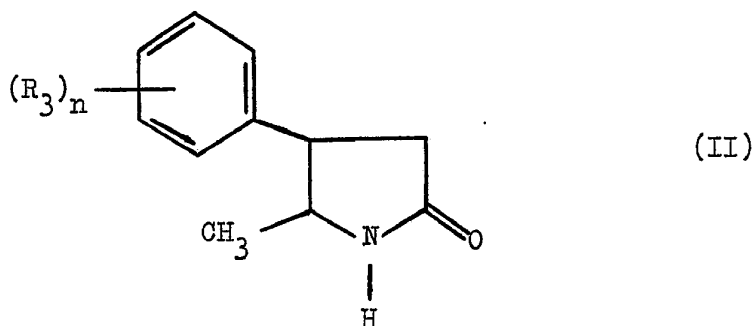


cal alcoholilo;  $R_3$  está en posiciones 3 y/o 4 sobre el núcleo fenilo y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcoholilo o alcoxi y  $n$  es igual a 0, 1 ó 2; y a sus sales por adición con ácidos.

5 En la definición anterior, los radicales alcoholilo y las porciones alcohólicas de los otros radicales son preferentemente radicales inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y muy particularmente radicales que tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

10 Igualmente, el núcleo heterocíclico que forman  $R_1$  y  $R_2$  tomados conjuntamente es, de modo ventajoso, un radical morfolino o piperidino.

15 El procedimiento de preparación de derivados de fórmula I está caracterizado porque se hace reaccionar con una pirrolidinona -2 de fórmula

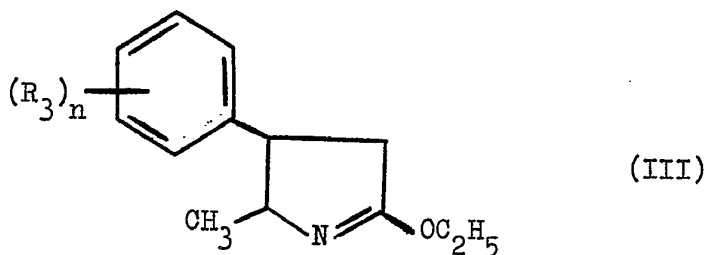


25 en la cual  $R_3$  y  $n$  tienen los significados antedichos, tetrafluoroborato de trietiloxonio de fórmula

414289



5 +  $O(C_2H_5)_3$   $BF_4^-$  en un disolvente inerte, y a conti-  
nuación se hace reaccionar con la  $\Delta$ l-pirrolina de  
fórmula



10 así obtenida, una amina de fórmula  $HNR_1R_2$ , en donde  
 $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antedichos, obtenién-  
dose así el derivado de fórmula (I) buscado.

15 La primera etapa de la reacción puede  
efectuarse en un disolvente tal como cloruro de meti-  
leno a la temperatura ordinaria o a una temperatura  
ligeramente más elevada (la cual no excede, no obstan-  
te, de  $50^\circ C$ ).

20 La segunda etapa de la reacción se efec-  
túa ventajosamente en un alcohol anhidro tal como  
etanol o metanol. En el caso del amoníaco o de aminas  
volátiles la reacción puede efectuarse ventajosamen-  
te bajo presión a una temperatura de alrededor de 100  
a  $130^\circ C$ . En el caso de aminas menos volátiles la reac-  
25 ción puede efectuarse a reflujo a la presión normal.

414289



Este último modo de preparación puede realizarse igualmente en el primer caso utilizando como reactivo cloruro de amonio o el clorhidrato de la amina.

5 Los compuestos de partida de fórmula II pueden ser preparados según M. Langlois y J. Maillard Bull. Soc. Chim. 1971 página 2976.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento:

10 Ejemplo 1.

Amino-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

(Compuesto de fórmula I en la cual  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ).

15 A - Preparación de la mezcla de los isómeros.

a) Etoxi-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina.

20 25,6 g (0,146 moles) de fenil-4-metil-5-pirrolidinona-2 y 27,9 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio son disueltos en 200 ml de cloruro de metileno y son dejados durante una semana a la temperatura ambiente. A continuación, la solución es agitada con una solución de 100 g de potasa en 250 ml de agua. Después de filtración, la fase orgánica es decantada,  
25 lavada con una solución saturada de NaCl y secada sobre

414289



$\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente es evaporado y el aceite residual es destilado bajo presión reducida. P. de eb. 118-120°C/ 2 mm de Hg. Se obtienen 25,2 g de producto (rendimiento: 85%).

5 b) Amino-2-fenil-4-metil- $\Delta$ 1-pirrolina.

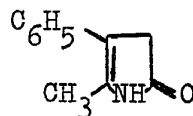
En un autoclave de 1 litro se introducen 38,2 g del compuesto obtenido en a), 200 ml de etanol absoluto y 300 ml de amoníaco líquido. La mezcla es calentada durante 7 horas a 110-130°C. Después de enfriamiento y filtración, la solución es concentrada hasta sequedad y el residuo es cristalizado en ciclohexano. P. de f.: 100 a 110°C. Se obtienen 19,6 g de producto (rendimiento 60%).

15 Análisis:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$       C      H      N  
 Calculado:                    75,79    8,09    16,08  
 Encontrado:                  75,50    8,22    16,20

B - Preparación del isómero cis.

a) Metil-5-fenil-4 - 4-pirrolin-ona-2

20



25

Se disponen en un autoclave 80 g de ácido fenil-3-levulínico (0,415 moles) disueltos en 60 cm<sup>3</sup> de etanol. Se añaden 500 cm<sup>3</sup> de amoníaco en etanol (esta solución es obtenida por condensación de amoníaco

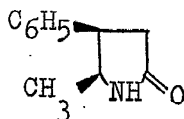
414289



co en 250 cm<sup>3</sup> de etanol). El conjunto es llevado durante 8 horas a 100°C. Al final de este período, la solución es concentrada hasta sequedad y el residuo cristalino es recristalizado en 120 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se obtienen 44,4 g de producto que funde a 160°C; rendimiento: 63%.

El espectro de RMN muestra que la posición del doble enlace se encuentra perfectamente en 4,5, ya que el metilo se presenta bajo forma de un singulete.

b) Metil-5-fenil-3-pirrolidin-ona-2 cis



Se hidrogenan a presión y a temperatura ordinaria 39 g de metil-5-fenil-4-~~4~~-pirrolin-ona-2 disueltos en 400 cm<sup>3</sup> de etanol en presencia de 5 g de paladio cobre carbón al 5%. La cantidad teórica de hidrógeno es absorbida en 5 horas. La solución es filtrada, concentrada y el producto es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 30,1 g de cristales que tienen un punto de fusión de 139°C; rendimiento: 78%.

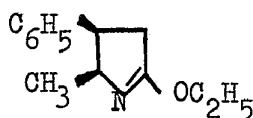
El producto es puro al 98% según una cromatografía en fase gaseosa y su estructura "cis" es

414289



probada por su espectro de RMN en que el duplete del metilo está centrado en 0,8 ppm, muy diferente del duplete en el isómero trans centrado en 1,25 ppm.

5 c) Etoxi-2-metil-5-fenil-4- $\Delta$ 1-pirrolina cis



10 En un frasco se disponen 30,1 g de metil-5-  
-fenil-4-pirrolidin-ona-2 cis, se añaden 200 cm<sup>3</sup> de  
cloruro de metileno anhidro y 34,6 g de fluoroborato  
de trietiloxonio. El frasco es cerrado con un tapón  
que comprende un tubo desecador y se abandona esta  
15 mezcla durante una semana a la temperatura ordinaria.  
Al final de este período se añaden 100 cm<sup>3</sup> de potasa  
al 50% y la solución es filtrada. La fase orgánica  
es decantada y la fase acuosa es extraída con cloruro  
de metileno. Las fases orgánicas son mezcladas y lava-  
20 das con una solución saturada de cloruro de sodio y  
luego secadas sobre sulfato de sodio. Después de con-  
centración del disolvente y de destilación del resi-  
duo oleoso, se obtienen 32,6 g de producto; P. de eb:  
110°C/0,2 mm de Hg; rendimiento: 93%.

25 Los análisis cromatográficos y físicos (RMN,

24.5.73



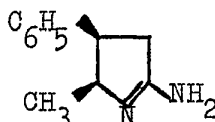
26 JUN

414289

IR) muestran que el producto obtenido es el producto buscado y que la estructura "cis" está siempre presente.

d) Amino-2-metil-5-fenil-4- $\Delta$ 1-pirrolina cis

5



10 Se calientan en un autoclave 32 g (0,158 moles) de etoxi-2-metil-5-fenil-4-pirrolina-1 cis con una solución de amoníaco en etanol (esta solución es obtenida condensando amoníaco gaseoso en 200 cm<sup>3</sup> de etanol hasta un volumen total de 600 cm<sup>3</sup>). Se calienta a una temperatura de 105°C durante 8 horas. Al final de este período, la solución es concentrada y el residuo cristalino es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 23,3 g de producto cuyo punto de fusión es de 135°C. La operación de concentración de las aguas madres permite obtener 1,2 g suplementarios. El rendimiento total es de 89%.

20

El producto precedentemente obtenido es disuelto en etanol y se añade una solución de etanol clorhídrico hasta la obtención de un pH ácido. La solución es concentrada y, por adición de éter, se obtiene un precipitado blanco que es filtrado con succión y

25

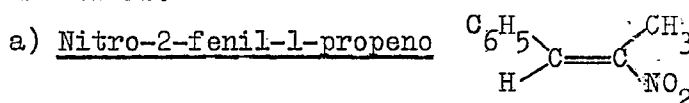
24.5.73

414289



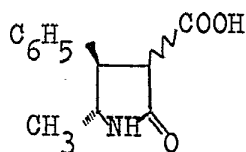
lavado varias veces con éter. Se obtienen 28 g de clorhi-  
drato de amino-2-metil-5-fenil-4-l-pirrolina cis; P. de  
f. 225°C; rendimiento total: 84%.

5 C - Preparación de amino-2-metil-5-fenil-4-  
Δl-pirrolina trans.



10 En un matraz de fondo redondo provisto de  
un refrigerante y de un dispositivo Dean-Stark se dis-  
ponen 106 g de benzaldehido (1 mol), 97 g de nitroeta-  
no (1,3 moles), 20 cm<sup>3</sup> de butilamina y 200 cm<sup>3</sup> de to-  
lueno. El conjunto es calentado a reflujo durante 24  
horas. Se separa la cantidad teórica de agua y, tras  
efectuar concentración, el residuo es destilado. Se  
15 obtienen 130 g de producto, P. de eb. = 120°C /0,5 mm  
de Hg. Este producto es destilado de nuevo y se ob-  
tienen 81 g; P. de eb. = 88°C /0,1 mm de Hg; rendimien-  
to: 50%.

20 b) Carboxi-3-metil-5-fenil-4-pirrolidin-ona-2



25 En un matraz de fondo redondo provisto de un  
refrigerante, una ampolla de bromo (embudo de goteo) y



414289

un agitador, se prepara una solución de etilato de sodio en alcohol a partir de 2,15 g de sodio y 50 cm<sup>3</sup> de etanol. Cuando ha sido atacado todo el sodio, se añaden, en frío, 15 g de malonato de etilo. El derivado  
5 sódico obtenido es añadido a 15,2 g (0,0935 moles) de nitro-2-fenil-1-propeno disueltos en 110 cm<sup>3</sup> de etanol. El conjunto es agitado durante una noche a la temperatura ordinaria. A continuación se acidifica con 5,3  
10 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se hidroliza en una mezcla de hielo y agua, y la solución acuosa es extraída con cloroformo. Se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras efectuar concentración, el residuo oleoso es hidrogenado a la presión y a la temperatura ordinarias en presencia de níquel Raney en etanol. Cuando ha  
15 sido absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, la solución es filtrada y concentrada, y luego es recogida en potasa alcohólica (10 g de potasa en forma de pastillas en 100 cm<sup>3</sup> de agua). Precipita casi instantáneamente la sal potásica del producto buscado. Esta  
20 es filtrada y lavada con etanol absoluto. Por disolución en agua y acidificación con ácido clorhídrico precipita un producto cristalizado que es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado en etanol. Se obtienen 8,8 g de producto. Este producto se  
25 descarboxila inmediatamente y no da un punto de fusión

24.5.73

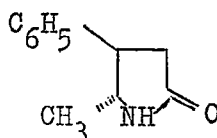
414289



nítido, pero los análisis usuales (fotometría y espectro de IR) muestran que se trata del producto buscado.

c) Metil-5-fenil-4-pirrolidin-ona-2 trans

5



10

3 g del producto precedente son calentados en un matraz de fondo redondo durante una hora a 140-150°C. Se produce un desprendimiento gaseoso, y al final de este período se añaden 2 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Precipita inmediatamente un producto, que se filtra con succión y seca. Se obtienen 1,2 g de metil-5-fenil-4-pirrolidin-ona-2 trans cuyo punto de fusión es de 116°C.

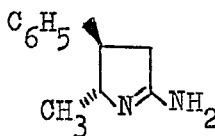
15

La estructura "trans" de este producto es probada por su espectro de RMN que presenta un doblete para el metilo centrado en 1,25 ppm. Los otros análisis están de acuerdo con la fórmula

20

d) Amino-2-metil-5-fenil-4-pirrolina-1 trans

25



24.5.73

414289



El modo operatorio es idéntico al utilizado para el derivado cis y se obtiene el clorhidrato de amino-2-metil-5-fenil-3-pirrolina-1 que tiene un punto de fusión de 244°C (con descomposición).

5 Los análisis elementales y los espectros (IR y RMN) muestran que se trata del producto buscado de estructura trans.

EJEMPLO 2.

10

Clorhidrato de metilamino-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

Compuesto de fórmula I en la que  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = R_3 = H$ ).

15

Se trabaja igual que en el ejemplo 1, utilizando metilamina en lugar de amoníaco. Después de calentamiento a 120-130°C y de concentración de la solución, el residuo es recogido con HCl 1 N. La solución es filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado en isopropanol; P. de f. = 246°C; rendimiento = 52%.

20

Análisis:	$C_{12}H_{15}N_2$ , HCl)	C	H	N	Cl
Calculado:		64,42	7,21	12,52	15,85
Encontrado:		64,15	7,41	12,63	15,76

414289



EJEMPLO 3

Clorhidrato de fenetilamino-2-fenil-4-metil-5 $\Delta$ 1-pirrolina.

5 (Compuesto de fórmula I en la que  $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ .)

Una mezcla de 8 g de etoxi-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina, 100 ml de fenetilamina y 100 ml de etanol es calentada a reflujo, bajo agitación, durante 20 horas. Después de evaporación hasta sequedad, el residuo es recogido con HCl 1 N y el clorhidrato es cristalizado en isopropanol. P. de f. = 216°C. Rendimiento = 62%.

15 Análisis:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , HCl) C H N Cl  
Calculado: 72,48 7,36 8,90 11,26  
Encontrado: 71,95 7,88 8,70 11,21

EJEMPLO 4

20 (Fenil-3-propil)-amino-2-fenil-4-metil-5 $\Delta$ 1-pirrolina.  
(Compuesto de fórmula I en la cual  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 $R_2 = R_3 = \text{H}$ )

Se trabaja como en el ejemplo 3 utilizando fenil-3-propil-amina en lugar de fenetilamina. Después de calentamiento y evaporación del disolvente, el acei-

414289



te residual es destilado a presión reducida; P. de eb. =  
= 198-203°C /0,2 mm de Hg; rendimiento = 63%.

	Análisis:	$C_{20}H_{24}N_2$	C	H	N
	Calculado:		82,14	8,27	9,58
5	Encontrado:		82,0	8,46	9,45

#### EJEMPLO 5

(N-dietilamino-2-etil)-amino-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pi-  
rrolina

(Compuesto de fórmula I en la que  $R_1 = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  
 $R_2 = R_3 = H$ ).

Se trabaja como en el ejemplo 4 utilizando  
como amina la (N-dietilamino)-2-etilamina; P. de eb. =  
15 = 155-158°C /0,2 mm de Hg; rendimiento = 90%.

	Análisis:	$C_{17}H_{27}N_3$	C	H	N
	Calculado:		74,67	9,95	15,37
	Encontrado:		74,39	10,20	15,34

#### 20 EJEMPLO 6

(N-dietilamino-3-propil)-amino-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pi-  
rrolina

(Compuesto de fórmula I en la que  $R_1 = CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  
25  $R_2=R_3=H$ ).

414289



Se trabaja como en el ejemplo 4 utilizando como amina la (N-dietilamino)-3-propilamina. Rendimiento = 94%.

	Análisis: $C_{18}H_{29}N_3$	C	H	N
5	Calculado:	75,21	10,17	14,61
	Encontrado:	74,85	10,7	14,75

EJEMPLO 7.

10 Fenilamino-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina  
(Compuesto de fórmula I en la cual  $R_1 = C_6H_5$ ,  $R_2 = R_3 = H$ .)

15 Se trabaja como en el ejemplo 4 utilizando como amina la anilina; P. de eb. : 180-184°C /0,2 mm de Hg; rendimiento = 52%.

	Análisis: $C_{17}H_{18}N_2$	C	H	N
	Calculado:	81,56	7,25	11,19
	Encontrado:	81,25	7,59	11,16

20 EJEMPLO 8

(N'-carboetoxi-hidrazino)-2-fenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

25 (Compuesto de fórmula I en la que  $R_1 = HN-COOC_2H_5$ ,  $R_2=R_3 = H$ ).

Se trabaja como en el ejemplo 4 utilizando



414289

como derivado amínico el carbazato de etilo. Después de evaporación hasta sequedad, el producto es recristalizado en acetato de etilo; P. de f.: = 148°C; rendimiento = 73%.

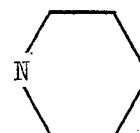
5	Análisis:	$C_{14}H_{19}N_3O_2$	C	H	N
	Calculado:		64,34	7,33	16,08
	Encontrado:		64,16	7,42	16,21

EJEMPLO 9.

10

Piperidino-2-fenil-4-metil-5 $\Delta$ 1-pirrolina.

(Compuesto de fórmula I en la que  $NR_1R_2 =$



y  $R_3 = H$ ).

15

Se trabaja como en el ejemplo 4 utilizando como derivado amínico la piperidina; P. de eb = 138°C / 0,2 mm de Hg; rendimiento = 86%.

	Análisis:	$C_{16}H_{22}N_2$	C	H	N
20	Calculado:		79,29	9,15	11,56
	Encontrado:		78,93	9,38	11,65

EJEMPLO 10.

25

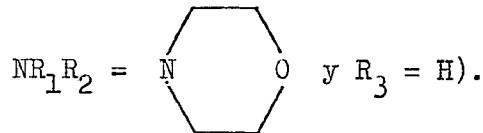
Morfolino-2-fenil-4-metil-5 $\Delta$ 1-pirrolina

414289

F8 JUN 1952



(Compuesto de fórmula I en la que



5

Obtenido como el derivado (VII), a partir de morfolina. P. de eb. = 168°C/1,7 mm de Hg; rendimiento: 96%.

	Análisis:	$C_{15}H_{20}N_2O$	C	H	N
10	Calculado:		73,73	8,25	11,47
	Encontrado:		73,22	8,80	11,47

EJEMPLO 11.

15

Amino-2-para-fluorofenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

( $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{F}$  en posición "para" n = 1)  
P. de f. = 115°C; rendimiento: 40%

	Análisis:	$C_{11}H_{13}FN_2$	C	H	N
20	Calculado:		68,72	6,81	14,58
	Encontrado:		68,8	6,7	14,6

EJEMPLO 12.

25

(N-dietilamino-2-etil)-amino-2-para-fluorofenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

414289



( $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{F}$ , en posición "para",  $n = 1$ )

P. de eb. : 160-162°C/0,4 mm de Hg; rendimiento = 85%.

5

Análisis: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_3$	C	H	N
Calculado:	70,07	8,99	14,42
Encontrado:	69,8	9,3	14,2

EJEMPLO 13.

10

Amino-2-para-clorofenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

( $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$  en posición "para",  $n = 1$ )

P. de f. = 91°C; rendimiento = 48 %.

15

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$	C	H	N	Cl
Calculado:	63,31	6,28	13,43	16,99
Encontrado:	63,3	6,3	13,5	16,8

EJEMPLO 14.

20

(N-dietilamino-2-etil)-amino-2-para-clorofenil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina.

( $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ , en posición "para",  $n=1$ ). P. de eb.: 163-166°C/0,6 mm de Hg; rendimiento: 88%

25

414289



<u>Análisis:</u>	$C_{17}H_{26}N_3Cl$	C	H	N
Calculado:		66,32	8,51	13,65
Encontrado:		66,1	8,4	13,85

5 EJEMPLO 15.

Amino-2-para-tolil-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina

( $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ , en posición "para",  
n = 1).

10 P. de f. = 99°C; rendimiento = 59%.

<u>Análisis:</u>	$C_{12}H_{16}N_2$	C	H	N
Calculado:		76,55	8,57	14,88
Encontrado:		76,4	8,6	14,85

15 EJEMPLO 16.

Amino-2-(dimetoxi-3,4-fenil)-4-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina.

( $R_1 = R_2 = H$ ,  $R_3 = (OCH_3)_2$  en posiciones 3,4,  
n = 2). P. de f. = 135°C; rendimiento = 45%.

20 <u>Análisis:</u>	$C_{13}H_{18}N_2O_2$	C	H	N
Calculado:		66,6	7,73	11,96
Encontrado:		66,4	8,0	11,9

EJEMPLO 17.

25

(N-dietilamino-2-etil)-amino-2-(dimetoxi-3,4-fenil)-4-

414289



-metil-5- $\Delta$ 1-pirrolina.

( $R_2 = H$ ,  $R_1 = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ ,  $R_3 = (OCH_3)_2$   
en posiciones 3,4,  $n = 2$ ). P. de eb. : 202-204°C /0,5  
mm de Hg; rendimiento: 87%.

5	<u>Análisis:</u>	$C_{19}H_{31}N_3O_2$	C	H	N
	Calculado:		68,43	9,37	12,60
	Encontrado:		68,2	9,5	12,6

10 Los compuestos preparados según el presente invento poseen una interesante actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.

15 Esta actividad ha sido puesta en evidencia por medio de diferentes ensayos farmacológicos que se detallan a continuación, en los cuales los compuestos según el invento han sido administrados bajo forma de sales en solución acuosa:

a) Actividad sobre el sistema nervioso central:

20 - Medición del aumento o de la disminución de movilidad espontánea de los ratones (compuesto administrado por vía oral).

25 - Inducción del sueño en el ratón que recibe una dosis no hipnótica de Nembutal (25 mg/kg por vía intraperitoneal, compuesto administrado por vía intrape-

414289



ritoneal).

- Antagonismo de la ptosis de los párpados provocada por la reserpina en el ratón o en la rata (compuesto administrado por vía oral).

5 - Inducción de convulsiones en la rata que recibe una dosis no productora de convulsiones de triptamina (10 mg/kg por vía intravenosa, compuesto administrado por vía oral).

10 - Antagonismo de la catalepsia desencadenada en la rata por la Proclorperazina (15 mg/kg por vía intraperitoneal, compuesto administrado por vía intraperitoneal).

15 - Alteraciones de la coordinación motriz y de la agilidad de ratones suspendidos por las patas a un hilo tensado (ensayo de la tracción, compuesto administrado por vía intraperitoneal).

b) Actividad sobre el sistema cardiovascular:

20 - Medición de la tensión arterial del perro anestesiado, después de administración del compuesto por vía intravenosa.

25 - Medición del alargamiento del período refractario a la estimulación eléctrica exterior de un corazón aislado de conejo, sometido a perfusión a 37°C

414289



(compuesto introducido en el líquido de perfusión).

5 - Protección de los ratones contra la fibrilación cardiaca mortal provocada por la inhalación de cloroformo (compuesto administrado por vía intraperitoneal).

- Protección de las ratas contra la fibrilación provocada por la inyección de nitrato de aconitina (compuesto administrado por perfusión intravenosa).

10 - Protección del perro contra las arritmias provocadas por ligadura del ramal anterior de la arteria coronaria (compuesto administrado por vía intravenosa).

15 Además, se han determinado las toxicidades agudas de los compuestos:

Los resultados obtenidos con los compuestos preparados según el invento son los siguientes:

20 Compuesto del ejemplo 1 (mezcla de los isómeros cis y trans).

- Disminución de la actividad espontánea de los ratones a partir de 10 mg/kg por vía oral ( $DE_{50} = 12,5$  mg/kg por vía oral).

25 - Potencialización del Nembutal con 7,5 mg/kg



414289

I.P.

- Antagonismo de la ptosis reserpínica en la rata ( $DE_{50} = 4$  mg/kg por vía oral - duración de la acción  $> 4$  horas) y en el ratón  $DE_{50} < 1$  mg/kg).

5 - Antagonismo de la Proclorperazina :  $DE_{50} = 30$  mg/kg I.P.

- No potencializa a la triptamina en cantidad de 20 mg/kg por vía oral (no hay inhibición de la monoamina-oxidasa).

10 - No modifica la coordinación de los movimientos ni la agilidad de los ratones en el ensayo de la tracción, con 30 mg/kg I.P.

- Provoca una hipertensión en el perro con 0,05 mg/kg I.V.

15 - Alargamiento del período refractario cardíaco con 5-12  $\mu$ g/ml.

- Toxicidad  $DL_{50} = 50$  mg/kg I.P. (ratón);  
150 mg/kg por vía oral (ratón);  
440 mg/kg por vía oral (rata).

20

- Compuesto del ejemplo 2.

- Activo contra la ptosis reserpínica en el ratón ( $DE_{50} = 15$  mg/kg por vía oral).

25

- Toxicidad  $DL_{50} = 50$  a 100 mg/kg I.P. (ratón)



414289



tina con 0,125 mg/kg/minuto.

- Protección contra la fibrilación clorofórmica con 30 mg/kg I.P.

5 - Protección contra las arritmias por ligadura de coronaria con 2,5 mg/kg I.V.

- Toxicidad  $DL_{50} \sim 200$  mg/kg I.P. (ratón)  
 $> 300$  mg/kg por vía oral (ratón)

$DL_{100} = 44$  mg/kg I.V. (cobaya)

10 - Compuesto del ejemplo 6.

- Antagonismo de la ptosis reserpínica en el ratón  $DE_{50} = 30$  mg/kg por vía oral.

15 - Compuesto del ejemplo 8.

- Potencialización del Nembutal ( $DE_{50} = 15$  mg/kg I.P.).

20 - Antagonismo de la ptosis reserpínica en el ratón ( $DE_{50} = 10$  a 15 mg/kg por vía oral).

- Toxicidad  $DE_{50} = 30$  a 70 mg/kg I.P. (ratón)  
50 a 100 mg/kg por vía oral (ratón).

25 En la Tabla siguiente se han recopilado resultados que se refieren a otros compuestos.



414289

414289

TABLA

I

Ejemplo Nº	Acción antidepresiva			Acción antiarrítmica	
	Antagonismo de la reserpina DE <sub>50</sub> (mg/kg/p.o., ratón)	Antagonismo de la proclorperazina Dosis activa (mg/kg I.P., rata)	Alargamiento del período refractario cardíaco, "in vitro" Dosis activa (µg/ml)	Protección contra la aconitina	Dosis activa (mg/kg/minuto, por perfusión en la rata)
11	1 mg/kg	Inactivo	6 µg	0,25 mg	-
13	10 mg/kg (40 mg/kg en la rata)	10 mg/kg (- → -24%)	-	-	-
14	-	-	2,5 µg	0,5	-
15	30 mg/kg	30 mg/kg	-	-	-
16	25-30 mg/kg	Inactivo	-	-	-
17	-	-	9 µg	0,5 mg	-

414289

TABLA

I

5		Acción antidepresiva		
Ejemplo Nº	Antagonismo de la reserpina DE <sub>50</sub> (mg/kg/p.o., ratón)	Antagonismo de la proclorperazina Dosis activa (mg/kg I.P., rata)	Alargamiento del período refracta cardíaco, "in vi Dosis activa (µg/ml)	
11	1 mg/kg	Inactivo	6 µg	
13	10 mg/kg (40 mg/ kg en la rata)	10 mg/kg (- → -24%)	-	
15	-	-	2,5 µg	
15	30 mg/kg	30 mg/kg	-	
16	25-30 mg/kg	Inactivo	-	
17	-	-	9 µg	

25.5.73



414289

IA                      I

Acción antiarrítmica

Efecto de la aconitina (mg/kg rata)	Alargamiento del período refractario cardíaco, "in vitro" Dosis activa (µg/ml)	Protección contra la aconitina Dosis activa (mg/kg/minuto, por perfusión en la rata)
Efecto tivo (- → -24%)	6 µg	0,25 mg
-	-	-
/kg	2,5 µg	0,5
tivo	-	-
	9 µg	0,5 mg

414289



Igualmente, se ha procedido a realizar un estudio farmacológico y toxicológico comparativo entre los isómeros cis y trans preparados en el ejemplo 1 (B y C).

5 Los resultados obtenidos están reunidos en la Tabla siguiente:

TABLA II

10 COMPARACION FARMACOLOGICA DE LOS ISOMEROS CIS Y TRANS DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO I

	Isómero cis	Isómero trans
15 <u>Toxicidad aguda</u> (DL <sub>50</sub> ratón)		
- vía venosa	50 mg/kg	26 mg/kg
- vía bucal	400 mg/kg	160 mg/kg
20 <u>Antagonismo de la reserpina</u>		
DE <sub>50</sub> ratón		
- vía bucal	0,9 mg/kg	0,45 mg/kg
DE <sub>50</sub> rata		
- vía bucal	2,5 mg/kg	1,7 mg/kg



414289

5 Se deduce de esta tabla que los dos isó-  
meros poseen propiedades farmacológicas cualitativa-  
mente similares pero cuantitativamente diferentes: el  
isómero trans es más activo que el isómero cis. No obs-  
tante, los índices terapéuticos están muy próximos en-  
tre sí.

10 La presente solicitud que corresponde a  
la presentada en Francia, el día 3 de Mayo de 1972, ba-  
jo el número 7215636, se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
trial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta solici-  
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,  
20 son los que se recogen en las reivindicaciones siguien-  
tes:

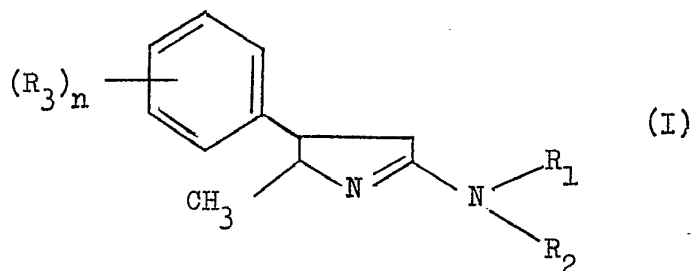
1ª.- Procedimiento de preparación de de-  
rivados de  $\Delta$ 1-pirrolina de fórmula general

25.5.73



414289

5



10

en la cual  $R_1$  tomado separadamente representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, fenilalcoholo, fenilo, un radical dialcoholaminoalcoholo o un radical  $\text{-NH-C-O-R}_4$ , siendo  $R_4$  un radical alcoholo; y  $R_2$  tomado

15

separadamente representa un átomo de hidrógeno; o bien  $R_1$  y  $R_2$  tomados conjuntamente forman con el átomo de nitrógeno al que están fijados un núcleo heterocíclico que tiene de 5 a 7 eslabones que pueden llevar como segundo heteroátomo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno que a su vez puede llevar un radical alcoholo;  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcoholo o alcoxi y  $n$  es igual a 0, 1 ó 2; y sus sales por adición con ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar con una pirrolidinona-2 de fórmula

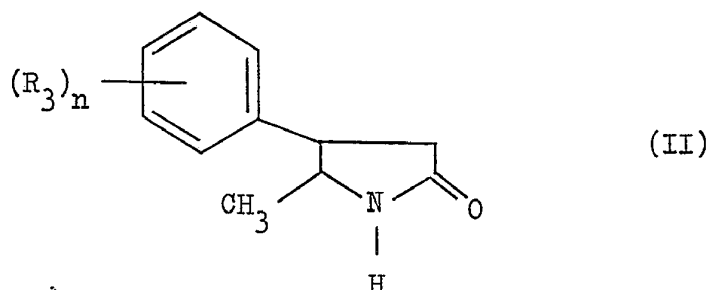
20

*pe*



414289

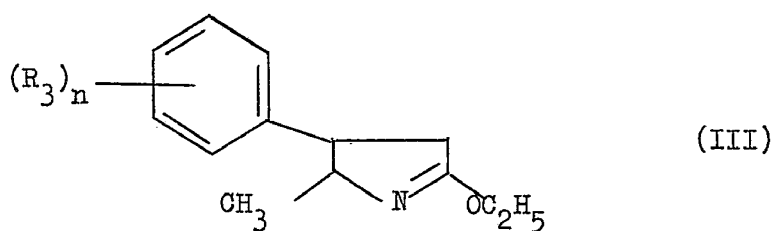
5



10

en que R<sub>3</sub> y n tienen los significados anteriormente indicados, tetrafluoroborato de trietiloxonio de fórmula  ${}^+O(C_2H_5)_3{}^-BF_4$  en un disolvente inerte y a continuación se hace reaccionar con la  $\Delta$  1-pirrolina de fórmula

15



20

así obtenida, una amina de fórmula  $HNR_1R_2$ , en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados anteriormente indicados, obteniéndose así el derivado de fórmula (I) buscado.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los radicales alcohilo

-6 JUN



414289

y las porciones alcohólicas de los otros radicales  
tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque los radicales alcohilo o las porciones alcohólicas de los otros radicales tienen de 1 a 3 átomos de carbono.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el núcleo formado por  $R_1$  y  $R_2$  es un radical morfolino o piperidino.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la primera etapa del procedimiento se efectúa a una temperatura que va desde la temperatura ordinaria a 50°C.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la primera etapa se efectúa en cloruro de metileno.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la segunda etapa del procedimiento se efectúa en un alcohol anhidro.

20 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la amina de fórmula  $HNR_1R_2$  se encuentra bajo la forma de su clorhidrato.

9ª.- Procedimiento de preparación de derivados de la  $\Delta^1$ -pirrolina.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

414289 JUN 1973



que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-6 JUN, 1973

P.A.

Alberto de Elzaguera  
Per Pedro

25.5.73

JGA.

- 33 -