

421284



Int. Cl.: C07D/A61K

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

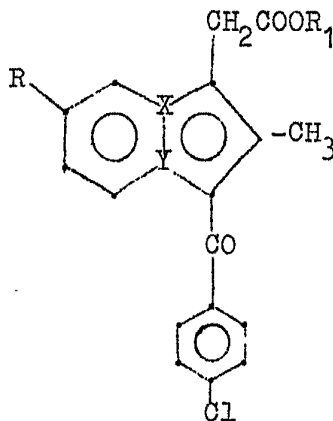
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS PIRROCOLINACETICOS", a favor de la firma española FARMASIMES, S.A., residente en BARCELONA, calle Navas de Tolosa, 313.

-O-OO-O-

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrocolinacéticos de fórmula (1):

5.



(1)

10.

421284

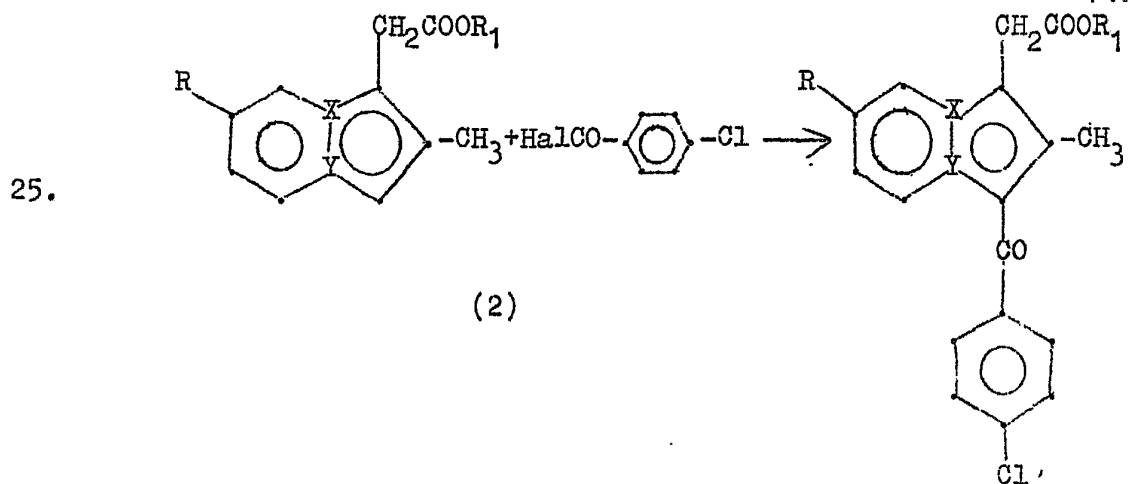
donde

- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxilo,
- R<sub>1</sub> representa un radical alquílico,
5. X representa un átomo de nitrógeno, en cuyo caso Y representa un átomo de carbono, y alternativamente
- Y representa un átomo de nitrógeno, caso en el cual X representa un átomo de carbono,

10. para construir el sistema heterocíclico de la pirrocolina.

Las sustancias que preferentemente se obtienen por este procedimiento son: 3-p-clorobenzoil-2-metil-1-pirrocilinaacetato de etilo, 2-metil-3-p-clorobenzoil-7-metoxi-1-pirrocilinaacetato de etilo, 1,1-p-clorobenzoil-2-metil-15. -6-metoxi-3-pirrocilinaacetato de etilo. Se ha visto que estas sustancias están dotadas de una elevada actividad analgésica e inflamatoria, y de una escasa toxicidad; por otra parte, se ha comprobado que su administración no provoca efectos secundarios desagradables.

20. El procedimiento en cuestión se esquematiza a continuación:



421284 -



en el cual

Hal indica un átomo de halógeno,

R<sub>2</sub> un radical alquilo inferior,

y los otros símbolos tienen el significado anteriormente dicho.

5.

En esta reacción un éster de un ácido 2-metil-1-pirrocolinacético o bien de 2-metil-3-pirrocolinacético de fórmula (2) es condensado con un halogenuro de -p-clorobenzilo, en un oportuno solvente no reactivo, de preferencia benzol o dioxano y en presencia de un oportuno catalizador, como por ejemplo el cloruro de aluminio o el trifluoruro de boro, a temperatura comprendida preferentemente entre 10° y 40°, para obtener el éster de fórmula (1), donde R<sub>1</sub> representa un radical alquilo inferior, o bien, mediante un

10.

15.

sucesivo estadio de saponificaciones alcalinas actuando según los métodos normales de la química orgánica, se obtiene un ácido de fórmula (1) donde R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno. Los compuestos correspondientes a la fórmula (1), pueden ser oportunamente formulados para uso farmacéutico

20.

en comprimidos, grageas o cápsulas, para uso oral, con adecuados excipientes y diluyentes aptos para uso farmacéutico y recubiertos con materiales protectores, según la técnica conocida.

25.

Los nuevos compuestos pueden ser también formulados bajo la forma de supositorios.

Los compuestos correspondientes a la fórmula general (1) con R<sub>1</sub> = H pueden ser, bajo forma de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas, formuladas en viales para uso parenteral con oportunos disolventes y dilu-



yentes.

Los siguientes ejemplos tienen un valor ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

EJEMPLO 1

5. Una solución de 65 gr. de 2-metil-1-pirrocolinacetato de etilo en 300 ml. de benzol anhidro, se trata con 53 gr. de cloruro de p-benzoilo y se agita durante 48 horas a 25°C y en atmósfera de nitrógeno.
- Seguidamente se evapora el solvente a presión reducida y se extrae el residuo con éter. El extracto etéreo se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca, se evapora y el residuo se cristaliza por metanol.
10. Se obtiene así el 2-metil-3-p-clorobenzoil-1-pirrocolinacetato de etilo con p.f. 110°-112°. El 2-metil-3-p-clorobenzoil-1-pirrocolinacetato de etilo así obtenido (50 gr.) se hierve hasta ebullición, en refrigerante de reflujo durante una hora con 400 ml. de una solución alcohólica conteniendo la cantidad estequiométrica de hidróxido sódico. Se evapora a sequedad, a presión reducida y se lava el residuo con alcohol absoluto, se obtiene así la sal sódica del ácido 2-metil-3-p-clorobenzoil-pirrocolinacético. El ácido libre, se obtiene disolviendo la sal sódica en agua y acidificando con ácido clorhídrico, recristalizado por alcohol, presenta un punto de fusión de 211°-213°C.
15. 20. El 2-metil-1-pirrocolinacetato de etilo utilizado como producto de partida, puede obtenerse por el siguiente método: se agita a 25°C durante tres días una mezcla de 85 gr. de 2-piridilpropionato de etilo y 46 ml. de bromoaceta en 350 ml. de acetona. La sal de piridinio así obteni-
- 25.

421284-5-



da, se filtra, se lava con éter, se seca y se trata con 90 gr. de bicarbonato de sodio en 1700 ml. de alcohol absoluto. La mezcla se lleva a ebullición en refrigerante de reflujo y se deja así dos horas. Seguidamente se evapora la mayor parte del alcohol a presión reducida, se añade agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca, se evapora y el residuo se destila a vacío. Se obtiene así el 2-metil-1-pirrocolinacetato de etilo con punto de ebullición de 130°-135°C (10<sup>-3</sup>ml.).

10.

EJEMPLO 2

100 gr. de 2-metil-7-metoxi-1-pirrocolinacetato de etilo en 1 ml. de benzolanhidro son tratados con 76 gr. de p-benzoil cloruro. La mezcla se agita a 20°-25°C en atmósfera de nitrógeno durante dos días. Seguidamente se evapora el solvente a presión reducida, se extrae el residuo con éter. El extracto etéreo se evapora con solución de bicarbonato sódico, se seca, se evapora y el residuo se cristaliza por metanol.

15.

Se obtiene así el 2-metil-3-p-clorobenzoil-7-metoxi-1-pirrocolinacetato de etilo con punto de fusión de 167°-168°C que se saponifica con hidróxido sódico en solución hidroalcohólica, según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 para el 2-metil-3-p-clorobenzoil-1-pirrocolinacetato de etilo.

20.

Se obtiene así el ácido 2-metil-3-p-clorobenzoil-7-metoxi-1-pirrocolinacético que cristalizado por alcohol presenta un p.f. de 226°-227°C.

25.

El 2-metil-7-metoxi-1-pirrocolinacetato de etilo, usado como producto de partida, ha sido obtenido por el si-

421284

- 6 -

42120



- guiente método: se agita a 30°C durante cuatro horas una solución de 100 gr. de 4-metoxi-2-piridin-carboxi-aldehído y 110 gr. de monomalonato de etilo en 250 ml. de piridina anhidra y 12 ml. de piperidina, seguidamente se calienta a
5. 55°C durante tres horas. Posteriormente se evapora el solvente a presión reducida y se destila el residuo. Se obtiene así el 4-metoxi-2-piridil-acrilato de etilo con punto de ebullición 143°-145°C (0,5 mm.). Se hidrogenan en autoclave a 60°C y 60 atmósferas, 100 gr. de 4-metoxi-2-piridil-
10. -acrilato de etilo en 750 ml. de alcohol etílico en presencia de 15 gr. de Niquel-Raney. La absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se realiza en tres horas, se filtra el catalizador, se evapora el solvente a presión reducida y se destila el residuo. Se obtiene así el 4-metoxi-2-piridil-propionato de etilo con punto de ebullición 105°-108°C (0,25 mm.).

- Una mezcla de 100 gr. de este éster y 44 ml. de bromoacetona en 500 ml. de acetona se agita a 20°C durante tres días. La sal de piridinio obtenida por evaporación de
20. la acetona, se lava con éter y se trata con 130 gr. de bicarbonato sódico seco en tres litros de alcohol absoluto. La suspensión así obtenida se calienta a 60°C agitando al mismo tiempo, se mantiene en estas condiciones una hora, y seguidamente se lleva a ebullición durante otra hora. Al
25. terminar se añade agua, se evapora el alcohol a presión reducida y se extrae el residuo con éter. El extracto etéreo se seca, se evapora y el residuo se destila a vacío. Se obtiene así el 2-metil-7-metoxi-1-pirrocilinaacetato de etilo con p.eb. 140°-145°C ( $10^{-3}$  mm.).

421284

- 7 -



EJEMPLO 3

- Se mantiene durante 5 días en atmósfera de nitrógeno y temperatura de 20°-25°C una solución de 65 gr. de 2-metil-3-pirrococolinacetato de etilo y 35 ml. de cloruro de p-clorobenzoilo en 350 ml. de benceno anhidro. Se evapora seguidamente el solvente a presión reducida, se lava el residuo con éter de petróleo (punto de ebullición 30°-70°C) por decantación y se extrae con éter en caliente. El extracto etéreo se seca y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza por acetato de etilo-éter de petróleo (p.cb. 80°-120°C), se obtiene así el 1-p-clorobenzoil-2-metil-3-pirrococolinacetato de etilo con p.f. 134°-135°C. Este éster puede saponificarse con sosa alcohólica, análogamente a lo descrito en el Ejemplo 1, para el 2-metil-3-p-clorobenzoil-1-pirrococolinacetato de etilo. Se obtiene así el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-3-pirrococolinacético con p.f. 192°-195°C.

- El 2-metil-3-pirrococolinacetato de etilo usado como producto de partida puede ser obtenido por el siguiente método:

- Se agita durante cinco días en atmósfera de nitrógeno, a 20°C de temperatura, una mezcla de 100 gr. de 2-metil-pirrococolina, 110 ml. de yodoacetato de etilo y 2 gr. de cloruro de aluminio anhidro en 500 ml. de dioxano seco. Seguidamente se alcaliniza a 0°-2°C, con hidróxido sódico al 20% y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se evapora a sequedad. El residuo se recoge con éter de petróleo (p.cb. 80°-120°C) a ebullición, se filtra lo insoluble y se evapora el filtrado a presión reducida. El nuevo



residuo se destila, se obtiene así el 2-metil-pirrocolinacetato de etilo con punto de ebullición 110<sup>o</sup>-115<sup>o</sup>C (10<sup>-3</sup> mm.).

EJEMPLO 4

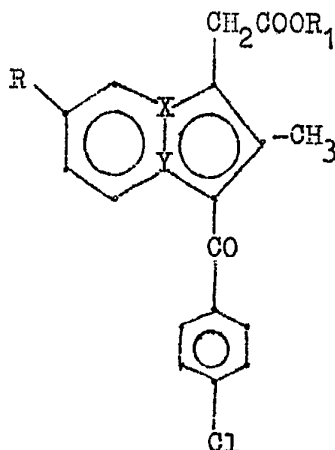
5. Operando como se indica en el Ejemplo 3, en vez de emplear el 2-metil-3-pirrocolinacetato de etilo, empleando el 2-metil-6-metoxi-3-pirrocolinacetato de etilo obtenido análogamente, se obtiene el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-6-metoxi-3-pirrocolinacético, con p.f. 202<sup>o</sup>-204<sup>o</sup>C.

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrocolinacéticos, de la fórmula general (1)

15.



(1)

20.

donde

25.

- R representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxilo;
- R<sub>1</sub> representa un radical alquílico o un átomo de hidrógeno;
- X representa un átomo de nitrógeno, cuando Y repre

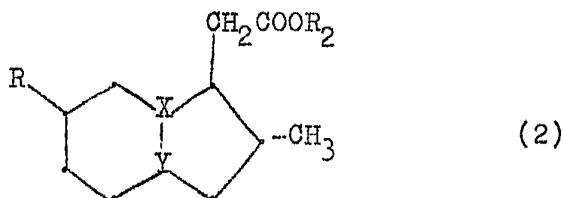
*Handwritten mark or signature.*



senta un átomo de carbono y, alternativamente Y representa un átomo de nitrógeno, cuando X representa un átomo de carbono, para construir el sistema heterocíclico de la pirrocolina;

5. así como de sus sales respectivas farmacológicamente aceptables, caracterizado porque un éster de un ácido 2-metil-1-pirrocolinacético, o bien 2-metil-3-pirrocolinacético, de fórmula (2)

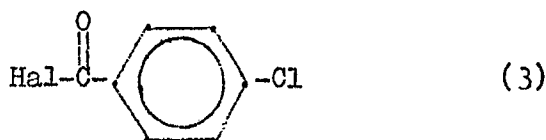
10.



donde  $R_2$  indica un radical alquilo inferior y los otros substituyentes tienen el significado ya expuesto anteriormente,

15.

se condensa con un halogenuro de p-clorobenzilo de fórmula (3)



20.

donde Hal indica un átomo de halógeno; y el éster de fórmula (1) resultante de la reacción, se transforma, opcionalmente, mediante una sucesiva etapa de saponificación alcalina, en un ácido de fórmula (1), donde  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno; del cual, eventualmente, se preparan las

25.

sales de los ácidos pirrocolinacéticos por tratamiento con bases inorgánicas y orgánicas correspondientes.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se verifica preferentemente con cloruro de p-clorobenzilo.

*Res*



3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se verifica en un medio disolvente orgánico no reactivo.

5. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque como medio disolvente se profiere benzol o dioxano.

10. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se efectúa en presencia de un catalizador adecuado, en especial cloruro de aluminio o trifluoruro de boro.

6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación se verifica a temperatura comprendida entre 10° y 40°C.

15. 7.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos pirrocolinacéticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 Diciembre 1973

20.

p. a. JAIME ISERN  
P. P.

  
Firmado: FELIPE PRIETO