



ESPAÑA

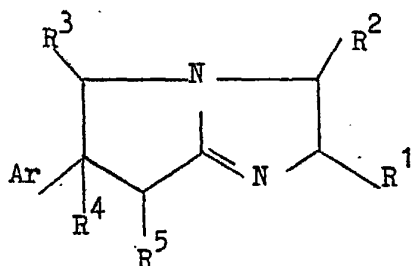
10 ES	11 NUMERO 444.786	10 AI
	21 FECHA DE PRESENTACION 30-1-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 4303/75			32 FECHA 31 de Enero de 1.975			33 PAIS Inglaterra		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			31 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K			32 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
34 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 6-ARIL-PIRROL [1,2-a/IMIDAZOL"								
71 SOLICITANTE (S) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.								
72 INVENTOR (ES) ANDREW SHAW								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO								

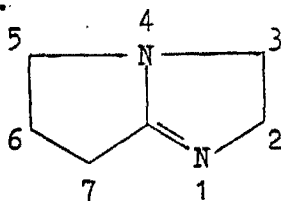
**POOR
QUALITY**

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos en particular para preparar nuevos derivados del 6-aryl-pirrol[1,2-a]imidazol, que poseen actividad antihipertensora, de fórmula:



10 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 , que pueden ser iguales o distintos, significan individualmente el átomo de hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, y en donde R^4 significa tanto un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono y Ar significa un núcleo aromático que puede llevar uno o más sustituyentes, o también Ar significa un núcleo aromático que lleva un sustituyente en la posición adyacente a aquella posición de enlace, y cuyo sustituyente juntamente con el sustituyente R^4 forma un radical alquileo con hasta 3 átomos de carbono, y cuyo núcleo Ar puede llevar uno o más sustituyentes ulteriores; y sus sales de adición de ácido de los mismos.

20 Puede observarse que los compuestos obtenidos según el procedimiento del invento poseen al menos un átomo de carbono asimétrico, es decir aquel que se halla en la posición 6 del pirrol [1,2-a]imidazol el cual se encuentra numerado de la siguiente manera.



5

y que puede poseer más de un átomo de carbono asimétrico en el caso de que cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^5 signifique un radical alquilo. El compuesto existirá por lo tanto en por lo menos una forma racémica y al menos un par de formas ópticamente activas. Debe quedar entendido que el invento incluye la forma racémica y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad anti-hipertensora, constituyendo una cuestión de conocimiento general la forma en que puede separarse el compuesto racémico en sus formas ópticamente activas y la manera en que la actividad anti-hipertensora de cualquier forma particular pueda ser medida.

10

Un valor apropiado para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando signifiquen un radical alquilo, es por ejemplo el radical metilo.

15

El núcleo aromático puede ser, por ejemplo, el núcleo fenilo, naftilo, tienilo, piridilo o furilo y puede hallarse insustituido o llevar uno o más sustituyentes, por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes, elegidos entre átomos de halógeno, tales como el flúor, cloro y bromo, radicales amino, nitro y trifluormetilo, y radicales alquilo, alcoxilo, acilamino y dialquilamino cada uno con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo los radicales metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, acetamido, dimetilamino y dietilamino.

20

25

Un valor apropiado para el radical alquilenos formado por R^4 juntamente con el sustituyente en el núcleo aromático Ar es, por ejemplo, el radical metileno, etileno, etilideno o trimetileno.

Un compuesto preferido obtenido según el invento tiene la fórmula anteriormente indicada y en donde:

a) Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan todos átomos de hidrógeno y Ar significa un radical fenilo que lleva un sustituyente en la posición 2 y constituido por un átomo de flúor, cloro o bromo o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, y que lleva un sustituyente en la posición 6 y que es un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical trifluormetilo o uno de los radicales alquilo o alcoxilo con hasta 4 átomos de carbono cada uno, y que puede llevar un sustituyente en la posición 3 constituido por un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical amino o uno de los radicales alquilo o alcoxilo con hasta 4 átomos de carbono cada uno; o

b) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan todos átomos de hidrógeno y Ar significa un radical 1-naftilo que lleva un sustituyente en la posición 2 y constituido por un átomo de flúor, cloro o bromo o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono; o

c) R^1 , R^2 , R^3 y R^5 significan todos hidrógeno, Ar significa un radical fenilo y R^4 juntamente con el sustituyente en la posición del radical fenilo forma el radical etileno, y cuyo radical fenilo Ar puede llevar un sustituyente ulterior en una de las posiciones 3 ó 6 y constituido por un átomo de flúor, cloro o bromo, un radical trifluormetilo o uno de los radicales alquilo o alcoxilo con hasta 4 átomos de carbono cada uno; o es una sal de adición de ácido del mismo.

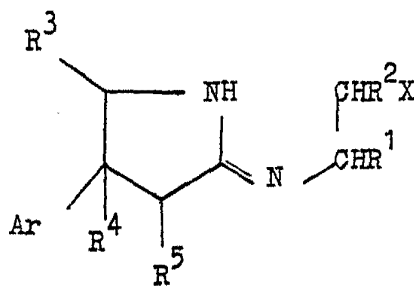
Un compuesto obtenido según el invento que es particularmente preferido tiene la fórmula anteriormente expresada en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 significan todos hidrógeno y Ar significa un radical fenilo que lleva un sustituyente cloro o metilo en la posición 2 y un sustituyente flúor, cloro, bromo, trifluormetilo, metilo o metoxilo en la posición 6, ó

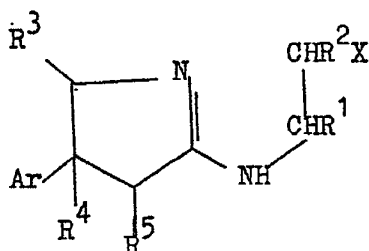
es una sal de adición de ácido del mismo.

Los compuestos específicos obtenidos según el proceso del invento se describen más adelante en los ejemplos. Un compuesto particularmente preferido es el 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol o el 6-(2-cloro-6-fluorfenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol o una sal de adición de los mismos.

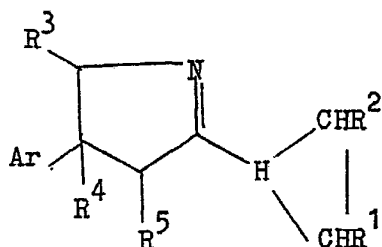
Una sal de adición de ácido apropiada de un compuesto obtenido según el invento es, por ejemplo, una sal derivada de un ácido inorgánico, tal como el hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o una sal derivada de un ácido orgánico, tal como un oxalato, lactato, tartrato, acetato, salicilato, citrato, benzoato, beta-naftoato, adipato o 1,1-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato), o una sal derivada de una resina sintética acídica, tal como una resina de poliestireno sulfonado.

Conforme al invento, se provee un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula:





6



en donde Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados expresados anteriormente, y en donde X significa un radical desplazable.

5

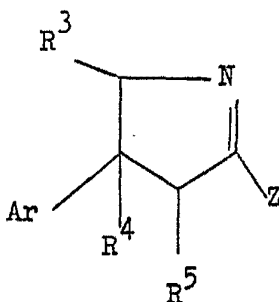
Un valor apropiado para X es, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como el átomo de cloro, bromo o yodo, o el radical hidroxilo, o un radical sulfoniloxi tal como el radical metanosulfoniloxi o tolueno-p-sulfoniloxi.

10

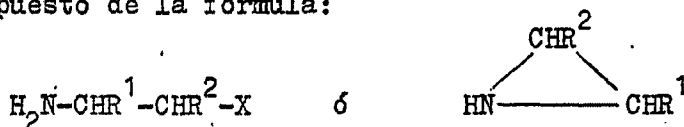
Quando X es un átomo de halógeno o un radical sulfoniloxi, la reacción se lleva preferentemente a cabo en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de un carbonato de metal alcalino o un bicarbonato. Cuando X es el radical hidroxilo la reacción se lleva preferentemente a cabo bajo condiciones acídicas a una temperatura elevada. Cuando se utiliza un material de partida aziridina, la reacción se lleva preferentemente a cabo bajo condiciones débilmente acídicas y a temperatura elevada.

15

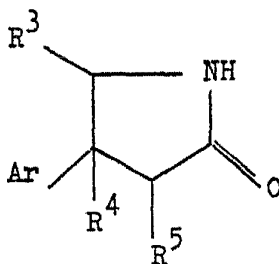
El material de partida puede ser obtenido por reacción de un derivado de pirrolina de la fórmula:



5 en la cual Ar, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados anteriormente expresados y en donde Z significa un radical desplazable, con un compuesto de la fórmula:



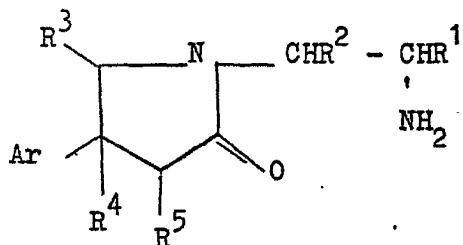
10 en donde R¹, R² y X tienen los significados anteriormente expresados. El sustituyente Z puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno o un radical alcoxilo o alquiltio, tal como el radical etoxilo o metiltio, y el derivado de pirrolina en sí mismo puede obtenerse por medios convencionales haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z-H, en donde Z tiene el significado anteriormente expresado, bajo condiciones ácidas con un derivado de pirrolidinona de la fórmula:



15 en donde Ar, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados anteriormente expresados. El compuesto últimamente mencionado en donde Ar

es fenilo o fenilo sustituido, en tanto que R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno se encuentra descrito en la patente británica 1.140.188 y por diversas referencias citadas en la misma, y otros compuestos de este tipo pueden lograrse por medios análogos. Los métodos sintéticos detallados para la preparación de estos intermediarios se describen más adelante en los ejemplos.

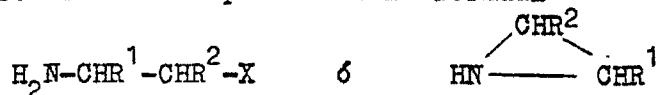
Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación del compuesto y que comprende la ciclación de un compuesto de la fórmula:



en donde Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados anteriormente expresados.

La ciclación puede realizarse bajo condiciones acídicas, preferentemente en la presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo oxicloruro de fósforo, y puede realizarse a temperatura de laboratorio.

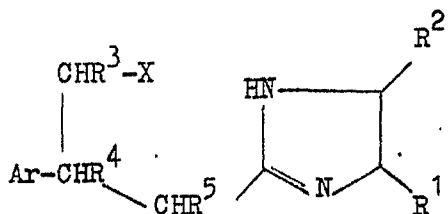
El material de partida puede ser obtenido por la reacción de un derivado de pirrolidinona de la fórmula anteriormente descrita con un compuesto de la fórmula



en donde R^1 , R^2 y X tienen los significados anteriormente expresados.

5 Alternativamente, cuando R^1 significa el átomo de hidrógeno, el material de partida puede obtenerse por reacción de dicho derivado de pirrolidinona con un compuesto de la fórmula $CH-CHR^2-X$, en donde R^2 y X tienen los significados anteriormente expresados, seguidos por la reducción del grupo ciano.

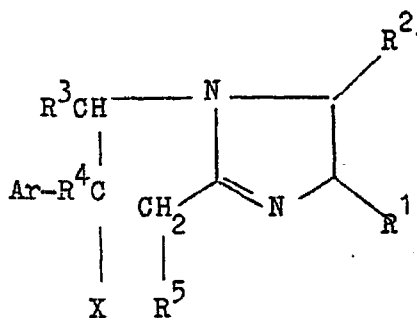
10 Conforme a una característica ulterior de invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación del mencionado compuesto, y que comprende la ciclación de un compuesto



15 en donde Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X tienen los significados anteriormente expresados.

Cuando X es un átomo de halógeno la reacción se lleva preferentemente a cabo bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

20 Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación del mencionado compuesto, y que comprende la ciclación de un compuesto de la fórmula:



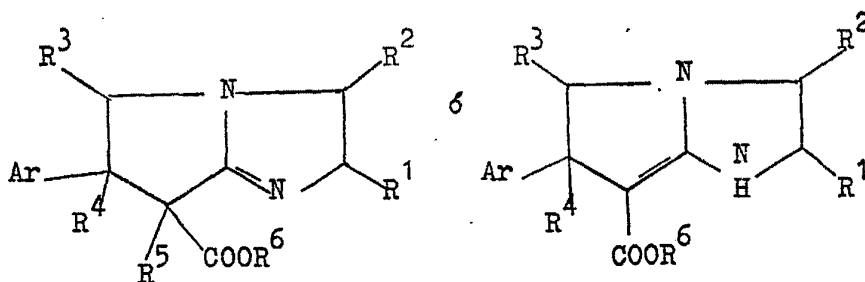
en donde Ar, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X tienen los significados anteriormente expresados.

5

La ciclación se lleva preferentemente a cabo por medio de una base fuerte, por ejemplo di-idopropilamida de litio o hidruro de sodio.

10

Conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona un proceso para la fabricación del mencionado compuesto y que comprende la hidrólisis y descarboxilación de un éter de la fórmula



en donde Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados anteriormente expresados y en donde R⁶ significa un radical alquilo con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical metilo o etilo.

15

La hidrólisis puede ser realizada en presencia

de una base, por ejemplo un carbonato de metal alcalino, en condiciones alcohólicas o alcohólico-acuosas, y la descarboxilación y además, si resulta necesario, la redistribución del doble enlace tienen lugar entonces de manera espontánea.

5 Debe quedar entendido que un compuesto obtenido según el invento en donde el sustituyente Ar lleva un sustituyente nitro, puede ser convertido por reducción al correspondiente compuesto en donde Ar lleva un sustituyente amino, y que uno de estos últimos compuestos puede ser convertido mediante acilación al correspondiente compuesto en el cual Ar lleva un sustituyente acilamino.

10

 Los enantiomorfos ópticamente activos de estos compuestos pueden ser obtenidos por resolución por medios convencionales al correspondiente compuesto racémico. Alternativamente, el proceso puede realizarse utilizando materiales de partida ópticamente activos.

15

 Los compuestos que se encuentran bajo la forma de una base libre pueden ser convertidos en una sal de adición de ácido de la misma mediante reacción con un ácido y por medios convencionales.

20

 Tal como se expresara anteriormente, estos compuestos poseen actividad antihipertensora. Esto puede demostrarse por su efecto, luego de administración oral o intravenosa, en la reducción de la presión sanguínea en perros o ratas hipertensivos renales, siendo éstas las preparaciones convencionales de ensayo en animales para la medición de actividad antihipertensora. El compuesto es también efectivo en la reducción de la presión sanguínea en un perro cuando se lo administra directamente en el ventrículo lateral del cerebro del

25

perro. A una dosis del compuesto que produce una reducción efectiva de la presión sanguínea en un perro o una rata, no se hacen aparentes síntomas de toxicidad.

5 El compuesto posee un tipo de actividad antihipertensora cualitativamente similar a aquella del conocido y clínicamente efectivo agente hipertensor llamado clonidina. No obstante, un compuesto preferido del invento tiene un efecto sedante muy inferior al de la clonidina, siendo el efecto sedante de esta última un efecto clínicamente conocido e indeseable de este último compuesto.

10 Las actividades antihipertensoras y sedantes de una selección de los compuestos aquí descritos pueden ser determinadas de la siguiente manera.

Actividad antihipertensora

15 Se anestesian ratas con pentobarbitona y se introducen catéteres en la vena yugular externa derecha y la arteria carótida izquierda. El catéter arterial se acopla a un transductor para medir la presión sanguínea y se administra luego al compuesto bajo ensayo en forma intravenosa y en dosis de 10 ó 30 microgramos por kilo de peso corpóreo. La caída en la presión sanguínea diastólica desde su valor inicial, 15 minutos luego de la administración del compuesto, se registra como mmHg.

Actividad sedante

25 a) Agilidad

Se dosan oralmente grupos de 6 ratones con el compuesto bajo ensayo y al cabo de 1 hora se trata de permitir a cada ratón que se mantenga durante 20 sobre una varilla de

5

40 centímetros de largo y 1 centímetro de diámetro, colocándose cada ratón por lo menos en una distancia de una cola respecto al extremo de la varilla. Se permiten 4 intentos para cada ratón y se registra el número de intentos exitosos. El tanteo máximo para el grup resulta por lo tanto 24. Se considera que un compuesto es activo si el registro es inferior o igual a 13. Los animales se dosan en cantidades de 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10 y 30 mg por kilo de peso corporal y se registra la dosis activa mínima.

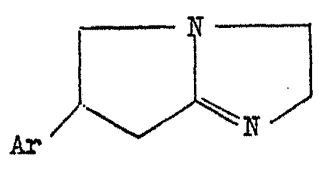
10

b) Actividad locomotriz

15

Se dosan grupos de 6 ratones con el compuesto bajo ensayo y al cabo de 30 minutos se les coloca individualmente en jaulas provistas de un haz de luz explorador central horizontal. El número de interrupciones del haz en los primeros 45 minutos se registra, y el porcentaje medio de inhibición del movimiento respecto del movimiento promedio de animales de control sin dosar es calculado. Un compuesto se considera activo si la cantidad de movimiento es reducida en más de una tercera parte comparada con aquella de los animales de control. Los animales se dosan en cantidades de 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 10 y 30 mg por kilo de peso corporal y se registra la dosis activa mínima.

20



Ar	Reducción de la presión sanguínea (mm. Hg) a dosis de		Dosis sedantes activas mínimas (mg/Kg)		
	10 μ g/kg	30 μ g/Kg	Agilidad	Actividad locomotriz	
5	2,6-diclorofenilo	28	58	3	1
	2-cloro-6-fluorofenilo	30	35	30	3
	2-cloro-6-metil-fenilo	26		3	3
	2,6-dimetil-fenilo	15		1	3
	2,6-dicloro-3-metil-fenilo	13	33	1	1
10	2-metilnaft-1-ilo	19	35	30	3
	(indano-1)spiro-6-		31	1	1
	Clonidina	41	45	0,3	0,1

15 El compuesto 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol, al ser administrado oralmente a un perro durante cinco días y en una dosis de 250 μ g por Kilo de peso corporal cada cuatro horas, redujo la presión sanguínea sistólica desde 152 mm a 125 mm.Hg, y la presión sanguínea diastólica desde 103 mm a 75 mm. Hg. Bajo condiciones similares, 20 el compuesto 6-(2-cloro-6-fluorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol redujo la presión sanguínea sistólica desde 149 mm a 115 mm.Hg y la presión sanguínea diastólica desde 109 mm a 65 mmHg. Un experimento similar con clonidina debió 25 terminarse al cabo de las 24 horas debido a que el perro quedó fuertemente sedado. En ambos casos que incluían los compuestos aquí descritos, las presiones sanguíneas volvieron a sus niveles originales al cabo de tres días de ser retirado el medica-

mento.

5 Estos compuestos pueden administrarse a animales de sangre caliente, incluyendo al hombre, bajo la forma de una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos uno de dichos compuestos, o la sal de ácido del mismo, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo.

10 Una composición apropiada, es, por ejemplo, una tableta, cápsula, solución o suspensión acuosa u oleosa, polvo dispersable, formulación de aerosol o de aspersión.

15 La composición farmacéutica puede contener, además del compuesto activo, una o más drogas elegidas entre vasodilatadores, por ejemplo trinitrato de glicerilo, tetranitrato de pentacritritol y dinitrato de isosorbida; diuréticos tales como la clorotiazida; otros agentes hipotensores, tales como la reserpina, betadina y guanetidina; y agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, tales como el propanolol.

20 Cuando utilizados para el tratamiento de la hipertensión en el hombre, se espera que el compuesto aquí descrito sea administrado en una dosis total oral comprendida entre 0,1 mg y 5 mg diarios, en dosis espaciadas con intervalos de 6 a 8 horas, o en una dosis intravenosa comprendida entre 0,01 mg y 1,0 mg.

25 Las formas preferidas para el dosaje oral son las tabletas o cápsulas conteniendo entre 0,1 mg y 1,0 mg de ingrediente activo. Las formas para el dosaje intravenoso preferidas son soluciones acuosas estériles de estos compuestos o una sal de adición de ácido no tóxica de los mismos conteniendo en-

tre 0,05% y 0,1% p/v del ingrediente activo.

El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5 Una solución de 1,8 g de hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-diclorofenil)pirrolidina en 50 ml de...
10 agua se agrega por gotas a temperatura de laboratorio, a una solución agitada de 1,38 g de carbonato de potasio en 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 15 minutos luego de haberse completado la adición, y luego se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan y se evaporan hasta sequedad y el residuo se disuelve en 15 ml de acetato de etilo. Se agrega un exceso de solución de ácido clorhídrico estérico y la mezcla se filtra. El residuo es
15 cristalizado desde una mezcla de etanol y acetato de etilo, obteniéndose así hidrocioruro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol, p.f. 287-228°C.

El derivado pirrolidina utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

20 Se agregan 4,1 g de hidrobromuro de 2-bromoetilamina a una solución de 5,2 g de 4-(2,6-diclorofenil)-2-etoxi-1-pirrolina en 50 ml de etanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 10 horas y luego se evapora hasta sequedad. El residuo es cristalizado desde etanol y se obtiene así hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-diclorofenil)pirrolidina,
25 p.f. 244-246°C.

EJEMPLO 2

Se repite el proceso del ejemplo 1 excepto de que

5 como material de partida se utiliza hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-dimetilfenil)pirrolidina con p.f. 208-211°C y preparado mediante un proceso similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1, desde 4-(2,6-dimetilfenil)-2-etoxi-1-pirrolina). Se obtiene así hidrocioruro de 6-(2,6-dimetilfenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol, p.f. 226-227°C.

EJEMPLO 3

10 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1, excepto que se utiliza como material de partida el hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-arilpirrolidina. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla.

Hidrobromuros de 6-aril-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol

15	Grupo 6 - arilo	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
	2-clorofenilo	169-171	isopropanol/acetato de etilo
	2-bromo-6-clorofenilo	308-310 (descomp.)	etanol/isopropanol
	2-cloro-6-trifluorometilfenilo	305 (descomp.)	etanol/acetato de etilo
	2,4,6-triclorofenilo	273-274	isopropanol/éter
20	2-cloro-6-metoxifenilo	204-206	isopropanol
	2-fluoro-6-trifluorometilfenilo	223-226	isopropanol
	2,6-dicloro-3-nitrofenilo	290-292	etanol
	2,6-dicloro-3-metilfenilo	280-281	isopropanol
	2,6-dicloro-3-metoxifenilo	237-238	isopropanol
25	2-metilnafto-1-ilo	276-277	etanol/isopropanol

Grupo 6 - arilo	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
2-cloronafto-1-ilo 4-bromo-2,5-dimetiltien-3-ilo 2,5-dimetil-tien-3-ilo	288-290 267-268 234-235	Etanol isopropanol isopropanol/ acetato de etilo
5 <p style="text-align: center;">Los diversos hidrobromuros de 2-beta-bromoetil- imino-4-arilpirrolidina utilizados como materiales de partida pueden ser obtenidos mediante un proceso similar a aquel des- crito en la segunda parte del ejemplo 1, partiendo de los deri- varos 4-aril-2-etoxi-1-pirrolina apropiados, y estos compues- tos de describen en la siguiente tabla:</p> <p style="text-align: center;"><u>Hidrobromuros de 2-beta-bromoetilimino-</u> <u>4-arilpirrolidina</u></p>		
Grupo 4-arilo	P.F. (°C)	Solvente de cristalización
15 2-clorofenilo 2-bromo-6-clorofenilo 2-cloro-6-trifluoro- metilfenilo 2,4,6,-triclorofenilo 2-cloro-6-metoxifenilo 2-fluoro-6-trifluoro- metilfenilo 20 2,6-dicloro-3-nitrofenilo 2,6-dicloro-3-metilfenilo 2,6-dicloro-3-metoxifenilo 2-metilnaft-1-ilo	184-186 246-248 (descomp.) 243-245 (descomp.) 243-245 213-215 167-172 244-246 248-250 209-211 224-226	etanol etanol isopropanol/ acetato de etilo isopropanol-etanol isopropanol - etanol etanol isopropanol etanol

5 ml de etanol durante 30 minutos a la solución enfriada. La mezcla es agitada a -10°C durante dos horas más, se agregan 25 ml de ácido acético acuoso al 50% volumétrico y la mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida a una temperatura inferior a los 35°C . El residuo se agita con 100 ml de éter y 100 ml de agua y la solución etérica es separada, seca y evaporada hasta sequedad.

10 Una mezcla conteniendo 9,45 g del 1-(2,6-diclorofenil)-2-nitroetanol así obtenido, 13,2 g de acetato de sodio anhidro y 61,5 g de anhídrido acético se calienta bajo reflujo durante 5 minutos y luego se vierte en 400 ml de una mezcla agitada de hielo y agua. La mezcla se filtra y el residuo sólido es lavado con agua, secado y cristalizado desde etanol. Se obtiene así 1-(2,6-diclorofenil)-2-nitroetileno, p.f. $62-63^{\circ}\text{C}$.

20 Se agregan 42 g de malonato de dimetilo y 66 g de 1-(2,6-diclorofenil)-2-nitroetileno a una solución agitada de 0,3 g de sodio en 200 ml de metanol seco, y la mezcla se agita a temperatura de laboratorio durante 3 horas y luego se la lleva a ligeramente acídica con una solución etérica de ácido clorhídrico. La mezcla se mantiene a 0°C durante 24 horas y el residuo sólido filtrado es cristalizado desde metanol. Se obtiene así 3-(2,6-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-4-nitrobutirato de metilo, p.f. $87-89^{\circ}\text{C}$.

25 Una solución de 95,5 g del anterior éster en 1 litro de metanol se agita con hidrógeno en la presencia de 15 g de un catalizador de níquel Raney a 50°C y a una presión de 10 atmósferas, hasta que la cantidad teórica de hidrógeno requerida para la reducción del grupo nitro ha sido absorbida.
30 La mezcla se calienta para disolver al sólido orgánico preci-

5 pitado y luego se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol helado, la mezcla es filtrada y el residuo sólido se cristaliza desde metanol. Se obtiene así 4-(2,6-diclorofenil)-3-metoxicar**bonil**pirrolidin-2-ona, p.f. 175-177°C.

10 Una mezcla agitada de 51,1 g de la anterior **pi-**rrolidinona, 20 g de hidróxido de potasio y 200 ml de agua se calienta a 40°C durante 2 horas, al cabo de cuyo tiempo la **so-**lución es sustancialmente completa, y la mezcla se filtra. El filtrado es acidificado con ácido clorhídrico acuoso concentra-
do y la mezcla se filtra. El residuo sólido, consistente en ácido 4-(2,6-diclorofenil)-2-oxipirrolidin-3-carboxílico, es lavado con agua, secado y molido para formar un polvo fino. El polvo es calentado a 200°C en una corriente de nitrógeno se-
15 co hasta que cesa la efervescencia gaseosa del material fundido. El producto es enfriado y disuelto en 700 ml de acetato de etilo hirviendo. La solución caliente se filtra y el filtrado se concentra por evaporación hasta que comienza a cristali-
20 zarse. La mezcla es enfriada y filtrada y el producto sólido es cristalizado desde acetato de etilo. Se obtiene así 4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona, p.f. 164-166°C.

25 Una solución recientemente preparada de fluoroborato de trietiloxonio en diclorometano (50 ml, aproximadamente 0,5 g/ml) se agrega durante 15 minutos mediante una jeringa a una solución agitada de 30 g de 4-(2,6-diclorofenil)-
pirrolidin-2-ona en 200 ml de diclorometano que se mantiene bajo nitrógeno, y la mezcla es mantenida a temperatura de laboratorio durante 18 horas. Se agregan 50 ml de solución acuosa de carbonato de potasio al 50% p/v y la mezcla es agitada du-
30 rante 30 minutos y luego filtrada. La solución de diclorometano es separada desde la capa acuosa, secada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual con-

siste en 4-(2,6-diclorofenil)-2-etoxi-1-pirrolina y se utiliza sin purificación ulterior.

5 Se agregan 26,7 g de hidrobromuro de beta-bromo etilamina a una solución agitada de 36 g del anterior compuesto en 150 ml de etanol seco y la mezcla se mantiene a temperatura de laboratorio durante 18 horas y luego se enfría y filtra. El filtrado es concentrado hasta 50 ml mediante evaporación, se agregan 50 ml de éter y la mezcla se filtra. Los residuos sólidos combinados se cristalizan desde etanol, obteniéndose así hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-4-(2,6-diclorofenil)-1-pirrolina, p.f. 244-246°C.

EJEMPLO 5

15 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 4, excepto que se utiliza como material de partida al hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-4-aril-1-pirrolina apropiado. Se obtiene así el compuesto descrito en la siguiente tabla:

Hidrobromuro de 6-aril-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol-1,2-a-imidazol

Grupo 6-arilo	P.f.°C	Solvente de cristalización
20 2-cloro-6-metilfenilo	280 - 382	etanol

25 Los diversos hidrobromuros de 2-beta-bromoetilamino-4-aril-1-pirrolina utilizados como materiales de partida, pueden ser obtenidos mediante un proceso similar a aquel descrito en la segunda parte del ejemplo 4, y éste compuesto se describe en la siguiente tabla.

Hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-
4-aril-1-pirrolina

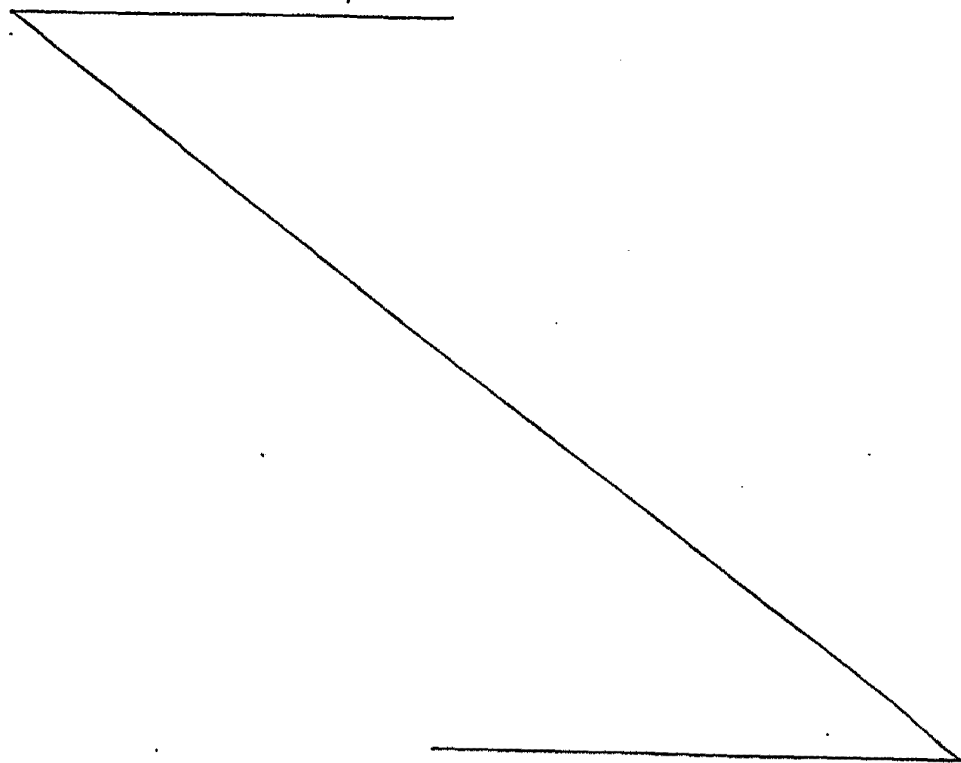
Grupo 4-arilo	P.F.(°C)	Solvente de cristalización
2-cloro-6-metilfenilo	247 - 250	etanol

5

Los diversos intermediarios utilizados en la preparación de la 2-iminopirrolidina o la 2-amino-1-pirrolina, en pleados como materiales de partida y utilizados en los ejemplos 1 a 5, pueden obtenerse mediante procesos similares a aquellos descritos en las porciones finales del ejemplo 4.

10

Aquellos compuestos que han sido caracterizados se describen en la siguiente tabla:



Arilo	Punto de Fusión (°C)			
	1-aril- 2-nitro etileno	3-aril- 2-metoxi carbonil -4-nitro butirato de meti- lo	4-aril- 3-metoxi carbonil -pirroli din-2-ona	4-aril- pirroli din-2- ona
2,6-dimetilfenilo	49-51	(aceite)	183-185	175-177
2-cloro-6-metilfenilo	(p.e. 118- 120°C/35 mm)	62-64	190-192	164-165
2-clorofenilo	46-48	(aceite)	105-106	117-118
2-bromo-6-clorofenilo	74-76	75-77	194-198	155-157
2-cloro-6-trifluorometil fenilo	(aceite)	92-93	177-180	151-152
2,4,6-triclorofenilo	101-103	100-101	180-182	170,5-171,5
2-cloro-6-metoxifenilo	69-72	(aceite)	113-115	136-137
2-fluoro-6-trifluorome- tilfenilo	61-63	86-90	134-136	108-109
2,6-dicloro-3-metilfeni- lo	51-52	120-123	152-154	185-187
2,6-dicloro-3-metoxifeni lo	113-115	110-112	172-174	185-187
2,6-dicloro-3-nitrofenilo	-	-	-	208-210 *
2-metilnaft-1-ilo	81-83	(aceite)	166-167	145-146
2-cloronaft-1-ilo	88-90	116-117	157-162	148-150
2,5-dimetiltien-3-ilo	64-68	70-71	141-143	94-96
4-bromo-2,5-dimetiltien- 3-ilo	-	-	-	140-142 **

* Preparado desde el compuesto sin nitrar por reacción con los ácidos nítrico/sulfúrico a 5-10°C.

** Preparado desde el compuesto no bromado por reacción con bromo en - tetracloruro de carbono a 0-5°C.

La mayoría de los derivados de benzaldehído o análogos utilizados como materiales de partida iniciales son compuestos conocidos. Aquellos novedosos pueden ser obtenidos por metalación y formilación del derivado de benceno apropiado o análogo mediante un proceso similar a aquel descrito por Roe y otros, Journal of Medicinal Chemistry, 1.968, 11, 814, y que se encuentran caracterizados de la siguiente manera:

Ar - CHO

Ar	p.f. (°C)	p.e. (°C)
2-cloro-6-trifluorometilfenilo		46-52°/1 mm. Hg.
2,6-dicloro-3-metilfenilo	102-103	
2-cloronaft-1-ilo	76-78	
2-fluoro-6-trifluorometilfenilo		61-57°/10 mm. Hg.
2,5-dimetiltien-3-ilo		97-99°/11 mm. Hg.

EJEMPLO 6

Se repite el proceso del ejemplo 1, excepto que como material de partida se utiliza el hidrobromuro de (indano-1)spiro[4-(2-beta-bromoetilimino)pirrolidina]. Se obtiene así hidrobromuro de (indano-1)spiro[6-(2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol)], p.f. 205-207°C luego de cristalización desde una mezcla de isopropanol y éter dietílico.

El hidrobromuro de (indano-1)spiro[4-(2-beta-bromo-etilimino)pirrolidina] utilizando como material de partida puede ser obtenido de la siguiente manera:

Se agregan 5 ml de una solución de n-butil-litio en hexano al 15% p/v, a una solución agitada de 1,77 g de hexa-

metildisilazano en 20 ml de tetrahidrofurano seco que se mantiene a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 minutos se agrega una solución de 1,43 g de 1-cianoindano en 5 ml de tetrahidrofurano seco durante 5 minutos, y luego de haber transcurrido 15 minutos se agrega una solución de 1,7 g de bromoacetato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se deja calentar hasta temperatura de laboratorio, se mantiene así durante 1 hora y se agregan 25 ml de una solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica es separada, secada y evaporada hasta sequedad y el residuo se destila, recogiendo la fracción que tiene un punto de ebullición 10-130°C/0,1 mm.Hg. Una solución de este producto, que consiste en 8 g de etil 1-cianoindano-1-ilacetato en 50 ml de etanol se agita con hidrógeno en presencia de 1 g de catalizador de níquel Raney a temperatura de laboratorio y presión atmosférica durante 36 horas y luego se filtra. El filtrado es evaporado hasta sequedad y el residuo se agita con 25 ml de ciclohexano durante 3 días y luego se lo filtra. El residuo sólido es cristalizado desde una mezcla de ciclohexano y tolueno, y luego desde etanol obteniéndose así (indano-1)spiro[4-(2-oxo pirrolidina)], p.f. 165-167°C.

Este compuesto es convertido al correspondiente derivado 2-etoxi-1-pirrolina mediante un proceso similar a aquel descrito en el penúltimo párrafo del ejemplo 4, y el compuesto etoxi es convertido al producto deseado mediante un proceso similar a aquel descrito en la segunda parte del ejemplo 1. Se obtiene así hidrobromuro de (indano-1)spiro[4-(2-beta-bromoetilimino)pirrolidina], p.f. 212-214°C luego de cristalización desde etanol

EJEMPLO 7

Se repite el proceso descrito anteriormente, ex-

cepto que se utiliza el hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-diclorofenil)metilpirrolidina apropiado como material de partida. Se obtienen así los compuestos descritos en la siguiente tabla:

5

Hidrobromuros de 6-(2,5-diclorofenil)-metil-
2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrolol/1,2-a/imidazol

10

Posición del grupo metilo	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
7-	223-225	metanol/éter
6-	266-268	isopropanol
5- (primer isómero)	210-211,5	isopropanol/acetato de etilo
5- (segundo isómero)	259-260	isopropanol/acetato de etilo

15

Los diversos hidrobromuros de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-diclorofenil)metilpirrolidina utilizados como materiales de partida, pueden ser obtenidos mediante un proceso similar a aquel descrito en la segunda parte del ejemplo 1, partiendo de los derivados de 4-(2,6-diclorofenil)-2-etoximetil-1-pirrolina apropiados, y estos compuestos se describen en la siguiente tabla.

20

Posición del grupo metilo	p.f. (°C)	Solvente de cristalización
3-	(aceite)	-
4-	243-245	etanol
5-(primer isómero)	194-197	etanol
5-(segundo isómero)	226-228	etanol

Los derivados 2-etoxi-1-pirrolina pueden obtenerse a partir de los correspondientes derivados 4-(2,6-diclorofenil)-metilpirrolidin-2-ona mediante un proceso similar a aquel descrito en el penúltimo párrafo del ejemplo 4, y los diversos derivados pirrolidin-2-ona pueden en sí mismos obtenerse de la siguiente manera:

4-(2,6-diclorofenil)-4-metilpirrolidin-2-ona

Una solución 2M de dimetil sodio en 50 ml de dimetil sulfóxido seco se agrega a una solución agitada de 18,6 g de cianuro de 2,6-diclorobencilo en 200 ml de dimetilsulfóxido seco que se mantiene a una temperatura de 25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 15 minutos se agregan 14,2 g de yoduro de metilo por gotas y la mezcla se deja a temperatura de laboratorio durante 90 minutos y luego se vierte en 500 ml de una mezcla de hielo-agua (500 ml). La mezcla es extraída 3 veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez y los extractos combinados se lavan dos veces con 100 ml de solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio cada vez, dos veces con 100 ml de agua cada vez y una vez con 100 ml de salmuera saturada, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo es destilado y se obtiene así cianuro de alfa-(2,6-diclorofenil) etilo, p.e. 96-98°C/0,5 mm.Hg.

Se agrega por gotas una solución de 16,8 g del anterior producto en 25 ml de tetrahidrofurano seco a una solución agitada de hexametildisilazano de litio (preparada como descrito en el ejemplo 6 desde una solución de 49 ml de n-butil litio en 14,9 g de hexametildisilazano, o sea 12% p/v) en 50 ml de tetrahidrofurano seco que se mantiene a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se mantiene a esa temperatura durante 1 hora. Se agrega por gotas durante 5 minutos 14 g de bromoacetato de etilo y la mezcla se mantiene a -70°C du-

rante 1 hora, se deja calentar hasta -20°C y se vierte en 200 ml de una mezcla de hielo-agua. La mezcla se extrae con éter y el extracto etérico es secado y evaporado hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna

5 de gel de sílice eluida con una mezcla 1:9 volumétrica de acetato de etilo y tolueno. Se obtiene así 3-(2,6-dicloro-fenil)-3-cianobutirato de etilo, p.f. $55-57^{\circ}\text{C}$.

Una solución de 10 g del anterior compuesto en 150 ml de etano se agita con hidrógeno en la presencia de 2 g de un catalizador de níquel Raney a 75°C y a una presión de 10 atmósferas, hasta que se ha absorbido 2 equivalentes de hidrógeno. La mezcla es filtrada, el filtrado es evaporado hasta sequedad y el residuo se cristaliza desde acetato de etilo. Se

10 obtiene así 4-(2,6-diclorofenil)-4-metilpirrolidin-2-ona, p.f. $154-158^{\circ}\text{C}$.

15

4-(2,6-diclorofenil)-3-metilpirrolidin-2-ona

Se agregan 2,88 g de 4-(2,6-diclorofenil)-3-metoxicarbonilpirrolidin-2-ona, obtenida según el ejemplo 4, a una suspensión de una dispersión al 80% de hidruro de sodio en

20 aceite mineral (0,32 g) en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Luego que cesa la evolución de hidrógeno se agregan 1,42 g de yoduro de metilo y la mezcla se agita y calienta a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y luego se evapora hasta sequedad. Se agregan 100 ml de agua al residuo, la mezcla es

25 filtrada y el residuo sólido se cristaliza desde metanol. Se obtiene así 4-(2,6-diclorofenil)-3-metoxicarbonil-3-metilpirrolidin-2-ona, p.f. $234-236^{\circ}\text{C}$.

Una mezcla de 1,8 g del anterior compuesto, 40 ml de etano, 10 ml de agua y 2 g de hidróxido de potasio se

30 agita y calienta bajo reflujo durante 4 horas y luego se enfría,

5 y se agregan 150 ml de agua. La mezcla es acidificada con ácido clorhídrico acuoso 2N y luego se filtra, y el residuo sólido es secado, molido hasta un polvo fino y calentado a 200°C en una corriente de nitrógeno hasta que cesa la efervescencia del gas desde el material fundido. El producto es enfriado y cristalizado desde acetato de etilo y se obtiene así 4-(2,6-diclorofenil)-3-metilpirrolidin-2-ona, p.f. 175-177°C.

4-(2,6-diclorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona

10 Se prepara 1-(2,6-diclorofenil)-2-nitropropileno, con p.f. 49-50°C, p.e. 90-102°C a presión de 0,33 mm.Hg. partiendo de nitroetano y 2,6-diclorobenzaldehído mediante un proceso similar a aquel descrito en la segunda y tercera partes del ejemplo 4. Este compuesto es hecho reaccionar con malonato de dimetilo y el producto se hidrogena mediante un proceso similar a aquel descrito en la cuarta y quinta partes del ejemplo 4, y la 4-(2,6-diclorofenil)-3-metoxicarbonil-5-metilpirrolidin-2-ona así obtenida se separa en dos isómeros geométricos de la misma mediante cromatografía repetida en una columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de tolueno y acetato de etilo 2:1 volumétrica. Los dos isómeros tienen un p.f. 157-158°C (primer isómero) y 143-144°C (segundo isómero).
15 Estos dos ésteres se hidrolizan separadamente y decarboxilan mediante un proceso similar a aquel descrito en la sexta parte del ejemplo 4, obteniéndose así un primer isómero con p.f. 182-184°C, y un segundo isómero con p.f. 173,5-175°C de la 4-(2,6-diclorofenil)-5-metilpirrolidin-2-ona, difiriendo estos isómeros por relación cis- y trans- de los sustituyentes 4-(2,6-diclorofenil)- y 5-metilo.
20
25

EJEMPLO 8

30 Una mezcla de 1,15 g de 4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona y 0,71 g de hidrobromuro de etanolamina se calienta

bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas a 180-190°C, se enfría y agita con cloroformo y ácido clorhídrico acuoso 2N. La capa acuosa se separa, basifica con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrae con cloroformo. El extracto es secado y evaporado hasta sequedad y el residuo se cromatografía sobre placas de gel de sílice (Kieselgel OF₂₅₄) utilizando una solución de hidróxido de amonio acuoso al 2% volumétrico, peso específico 0,89 en metanol como eluyente. La fracción apropiada se aísla, disuelve en etanol y es tratada con un exceso de solución etérica de ácido bromhídrico. La mezcla es evaporada hasta sequedad y el residuo se cristaliza desde isopropanol. Se obtiene así hidrobromuro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]-imidazol, p.f. 297-299°C.

EJEMPLO 9

Una mezcla de 0,7 g de 1-beta-aminoetil-4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona y oxiclورو de fósforo (10 ml) se agita a temperatura de laboratorio durante 18 horas y el exceso de oxiclورو de fósforo se elimina por destilación. Se agrega 0,5 ml de trietilamina a una solución del residuo en 10 ml de etanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 30 minutos y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se agita con cloroformo y solución de hidróxido de sodio 2N, separándose la capa de cloroformo, se la seca y evapora hasta sequedad. El residuo es disuelto en etanol y se agrega un exceso de solución etérica de ácido bromhídrico. La mezcla es evaporada hasta sequedad y la sal de hidrobromuro así obtenida se cristaliza desde isopropanol. Se tiene así hidrobromuro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]-imidazol, p.f. 297-299°C.

La 1-beta-aminoetil-4-(2,6-diclorofenil)pirroli-

din-2-ona utilizada como material de partida puede ser obtenida de la siguiente manera:

Se agregan 10 ml de metanol a una suspensión agitada y recién preparada de 0,575 g de sodio en 75 ml de tolueno que se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno, y se elimina el exceso de metano mediante destilación azeotrópica. Se agrega 5,75 g de 4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona y se continúa con la destilación azeotrópica durante 30 minutos más. La mezcla se agita y se enfría hasta temperatura de laboratorio, se agregan 2,08 g de cloroacetonitrilo por gotas y, durante 10 minutos, y la mezcla es agitada a temperatura de laboratorio durante 18 horas. Se agregan 75 ml de agua, y suficiente acetato de etilo como para formar dos capas claramente diferenciadas. La capa orgánica es separada, lavada con agua, secada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 100 ml de metanol y la solución es agitada con hidrógeno en la presencia de 1,0 g de un catalizador de níquel Raney a temperatura de laboratorio y presión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla es filtrada, el filtrado es evaporado hasta sequedad y el residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución es extraída tres veces con 25 ml cada vez de ácido clorhídrico acuoso 2N, y los extractos combinados se basifican con solución de hidróxido de sodio 2N. La mezcla es extraída dos veces con 50 ml cada vez de cloroformo y los extractos combinados se secan y evaporan hasta sequedad. El residuo es cristalizado desde una mezcla de etanol y acetato de etilo, obteniéndose así 1-beta-aminoetil-4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 10

Una mezcla de 0,4 g de hidrobromuro de 2-(gamma-cloro-beta-2,6-diclorofenilpropil)-1-imidazolina, 0,1 g de bi-

carbonato de sodio anhidro y 20 ml de isopropanol se calienta bajo reflujo durante 4 horas y luego se evapora hasta sequedad. El residuo es agitado con 10 ml de cloroformo y solución de hidróxido de sodio acuosa 2N, separándose la capa acuosa y se la extrae tres veces con 10 ml cada vez de cloroformo. Las soluciones de cloroformo combinadas se lavan con 10 ml de agua, se secan y evaporan hasta sequedad y el residuo es disuelto en etanol. Se agrega una solución de ácido bromhídrico etérico en exceso, la mezcla es evaporada hasta sequedad y el residuo sólido se cristaliza desde etanol. Se obtiene así hidrobromuro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7,-tetrahidro-5H-pirrol-1,2-a-imidazol, p.f. 297-299°C.

El hidrobromuro de 2-(gamma-cloro-beta-2,6-diclorofenilpropil)-1-imidazolina utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 1,0 g de 4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona, 10 ml de ácido clorhídrico acuoso concentrado y 10 ml de agua, se calienta bajo reflujo durante 8 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es cristalizado desde isopropanol y se obtiene así hidrocioruro del ácido 4-amino-3-(2,6-diclorofenil)butírico, p.f. 105-115°C, con descomposición.

Una mezcla que contiene 20 g del anterior compuesto, 150 ml de agua y 50 ml de ácido acético glacial es agitada y enfriada hasta -12°C y se agrega una solución de 12 g de nitrato de sodio en 30 ml de agua por gotas a un régimen tal que la temperatura de la mezcla no se eleva a un nivel superior a los -10°C. La mezcla se mantiene a -10°C durante 30 minutos más, se deja que llegue a temperatura de laboratorio durante una hora más, y luego se extrae cuatro veces con acetato de etilo utilizando 75 ml cada vez. Los extractos combinados se lavan con

hidróxido de amonio acuoso diluido, luego con ácido clorhídrico acuoso 2N y finalmente con agua, se secan y evaporan hasta sequedad. El residuo consiste en 4-(2,6-diclorofenil)tetrahidrofuran-2-ona y se utiliza sin purificación ulterior.

5 Una mezcla de 4 g del anterior compuesto y 15 ml de etilendiamina se calienta a 95-100°C durante 15 minutos y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El... residuo es agitado con 50 ml de ciclohexano hasta que solidifica, se decanta el ciclohexano y el residuo sólido se disuelve en 300 ml de acetato de etilo hirviente. La solución es 10 filtrada y el filtrado se concentra hasta 130 ml mediante destilación y luego se enfría. La mezcla es filtrada y se obtiene así un residuo sólido que consiste en N-beta-aminoetil-3-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxibutiramida, p.f. 127-129°C.

15 Una mezcla que contiene 1,0 g del anterior compuesto y 20 ml de oxiclorigenato de fósforo se calienta a 95-100°C durante 40 minutos y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, finalmente a 40°C en alto vacío para eliminar las últimas trazas de oxiclorigenato de fósforo. El residuo es disuelto en etanol (50 ml), se agrega suficiente trietilamina como para neutralizar la solución y la mezcla se mantiene a temperatura de laboratorio durante 18 horas, luego se la particiona entre cloroformo y solución de hidróxido de sodio acuoso 2N. La capa acuosa es separada y extraída tres veces con cloro 20 formo y las soluciones de cloroformo combinadas se secan y evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, finalmente a elevado vacío para eliminar las últimas trazas de trietilamina. El residuo es disuelto en etanol, se agrega un exceso de solución de ácido bromhídrico etérico y la mezcla se evapora hasta 25 sequedad. El residuo sólido es cristalizado desde una mezcla de etanol y éter y se obtiene así hidrobromuro de 2-(gamma-

30

cloro-beta-2,6-diclorofenilpropil)-1-imidazolina, p.f. 233-236°C.

EJEMPLO 11

5 Se agregan 7,15 ml de una solución 1,6M de n-but-
til-litio en hexano, a una solución de 1,52 ml de di-isopropil-
amina en 15 ml de tetrahidrofurano seco, que se mantiene a -40°C
bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 20 minutos la mez-
cla es enfriada hasta -60°C y se agrega una solución de 2,91 g
de 3-(beta-cloro-beta-2,6-diclorofeniletíl)-2-metil-1-imidazo-
lina en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se deja calentar
10 hasta -10°C, se mantiene en esta temperatura durante 2 horas
y luego se la vierte en 200 g de hielo. La mezcla es extraída
con éter y el extracto etérico se seca y trata con solución
de ácido oxálico saturada etérica. La mezcla es filtrada y el
producto sólido se cristaliza desde una mezcla de etanol y ace-
tato de etilo. Se obtiene así oxalato ácido de 6-(2,6-dicloro-
15 rofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]-imidazol, p.f.
199-200°C.

20 La 3-(beta-cloro-beta-2,6-diclorofeniletíl)-2-
metil-1-imidazolina utilizada como material de partida puede
obtenerse de la siguiente manera:

25 Se agregan 150 g de yoduro de trimetilsulfoxo-
nio a una suspensión agitada al 65% ponderal de hidruro de so-
dio en aceite mineral (25 g) en 375 ml de dimetilsulfóxido se-
co bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de una hora se agre-
ga una solución de 105 g de 2,6-diclorobenzaldehído en 450 ml
de dimetilsulfóxido seco a un régimen tal que la temperatura
no supere los 18°C. La mezcla es agitada durante 30 minutos
más y luego vertida en dos litros de una mezcla de hielo y agua.
Se extrae tres veces la mezcla con éter y los extractos combi-

nados se secan y evaporan hasta sequedad. El residuo es destilado y se obtiene así óxido de 2,6-dicloroestireno, p.e. 74-80°C /0,15 mm.Hg., p.f. 50-52°C.

5 Una mezcla de 56,7 g del anterior compuesto y 180 g de etilendiamina se calienta a 90°C durante 18 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo, la solución es filtrada y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se agregan 37,1 g de hidrocloreto de acetimidato de etilo a una solución del residuo, que consiste en 2-(beta-aminoetilamino)-1-(2,6-diclorofenil)etano, en 300 ml de etanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se agita tres veces con 100 ml de éter cada vez, las soluciones etéricas se descartan y el residuo sólido es cristalizado desde isopropanol. Se obtiene así hidrocloreto de 3-(beta-2,6-diclorofenil-beta-hidroxietil)-2-metil-1-imidazolina, p.f. 221-222°C.

15 Una mezcla de 15 g del anterior compuesto y 75 ml de cloruro de tionilo se mantiene a temperatura de laboratorio durante 18 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es triturado con éter y luego cristalizado desde una mezcla de isopropanol y éter. Se obtiene así hidrocloreto de 3-(beta-cloro-beta-2,6-diclorofeniletil)-2-metil-1-imidazolina, p.f. 161°C. La base libre se aísla de 25 de el hidrocloreto por medios convencionales antes de ser utilizada.

EJEMPLO 12

30 Se agregan 0,35 g de carbonato de potasio anhidro a una solución de 0,09 g de 6-(2,6-diclorofenil)-7-atoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazol en 3 ml

de metanol y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 90 minutos y luego se evapora hasta sequedad. El residuo es disuelto en agua y la solución se ajusta hasta pH-8 con ácido clorhídrico acuoso 2N, y se extrae con acetato de etilo. El extracto es secado y evaporado hasta sequedad y el residuo es disuelto en acetato de etilo y tratado con un exceso de ácido bromhídrico etérico. La mezcla es evaporada hasta sequedad y el residuo se cristaliza desde isopropnaol. Se obtiene así hidrobromuro de 6-(2,6-diclorofenil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol/1,2-a/imidazol, p.f. 297-299°C.

5

10

El 6-(2,6-diclorofenil)-7-etoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol/1,2-a/imidazol utilizado como material de partida puede obtenerse de la siguiente manera:

Una mezcla de 2,49 g de 2-(beta-aminoetilamino)-1-(2,6-diclorofenil)etanol, en 2,5 g de hidrocloreuro de (2-etoxicarbonil)acetimidato de isopropilo y 20 ml de etanol es agitada a temperatura de laboratorio durante dos horas y luego filtrada, evaporándose el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en ácido clorhídrico acuoso 2W y la solución lavada con éter y basificada con solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución es extraída con acetato de etilo y el extracto es secado y evaporado hasta sequedad. Se obtiene así, bajo la forma de un residuo sólido, 1-(beta-2,6-diclorofenil-beta-hidroxietyl)imidazolidin-2-ilidacetato de etilo, p.f. 102-105°C.

15

20

25

Se agregan 0,172 ml de cloruro de metanosulfonilo por gotas durante 5 minutos a una mezcla agitada de 0,68 g del anterior compuesto, 0,42 ml de trietilamina y 10 ml de cloruro de metileno, la cual se enfría hasta 5°C, y la mezcla se agita durante 5 minutos más para luego lavarse dos veces con

30

agua helada, luego se la seca y evapora hasta sequedad. El residuo es disuelto en 3 ml de dimetilformamida y la solución se agrega por gotas a una suspensión agitada de 0,15 g de hidruro de sodio en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla es agitada a temperatura de laboratorio durante una hora y luego a 60°C durante otra hora, luego se la vierte en agua y la mezcla se extrae 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan y evaporan hasta sequedad, en tanto que el residuo es purificado mediante cromatografía en capa gruesa sobre placas de gel de sílice utilizando una mezcla de tolueno: acetato de etilo: trietilamina en proporciones 6:3:1 volumétricas como oluyentes. Se obtiene así 6-(2,6-diclorofenil)-7-etoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]imidazo, p.f. 109-112°C.

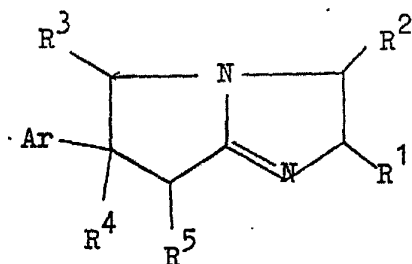
EJEMPLO 13

Una solución de 2,3 g de hidrobromuro de 6-(2,6-dicloro-3-nitrofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol en 70 ml de agua se agita con hidrógeno en la presencia de 0,5 g de un catalizador de níquel Raney a temperatura de laboratorio y presión atmosférica, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla es filtrada, el filtrado es evaporado hasta sequedad y el residuo es disuelto en etanol caliente (200 ml). La solución es concentrada hasta 20 ml por destilación y luego es enfriada y filtrada. Se obtiene así hidrobromuro de 6-(2-amino-2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol, como residuo sólido, p.f. 275-277°C.

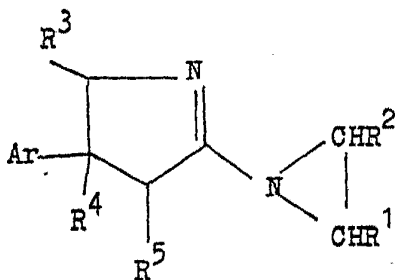
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

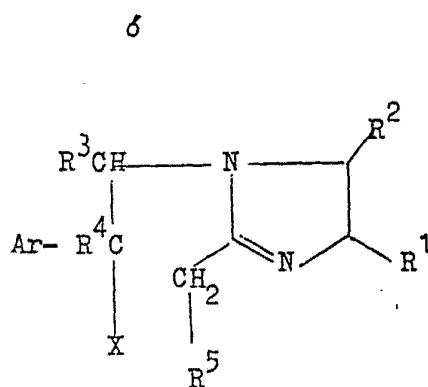
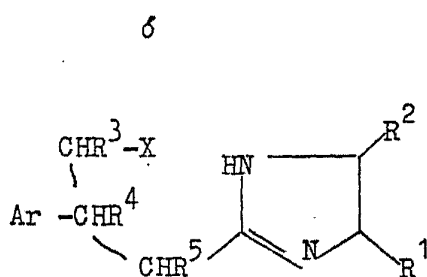
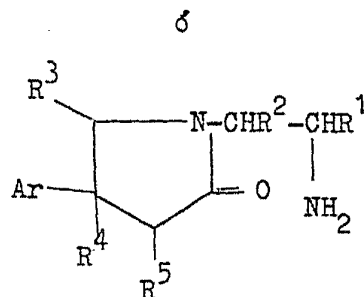
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar derivados de 6-aryl-pirrol[1,2-a]imidazol, de fórmula:



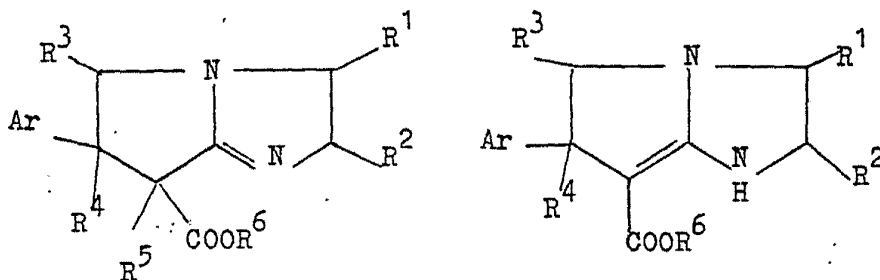
5 en la cual R¹, R², R³, y R⁵, que pueden ser iguales o distintos, significan individualmente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono, y en la cual R⁴ significa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo con hasta 4 átomos de carbono y Ar significa un núcleo aromático que puede
10 llevar al menos un sustituyente, ó Ar significa un núcleo aromático que lleva un sustituyente en la posición adyacente a la posición de enlace, cuyo sustituyente juntamente con el sustituyente R⁴, forma un radical alquileo con hasta 3 átomos de carbono; y cuyo núcleo Ar puede llevar al menos un sustituyente
15 ulterior; o sus sales de adición de ácidos de los mismos; caracterizado porque comprende ciclar un compuesto de fórmula:





5 en donde Ar, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente y X significa un radical desplazable; 6

(b) la hidrólisis y descarboxilación de un éster de la fórmula:



5 en donde R⁶ significa un radical alquilo con hasta 6 átomos de carbono; tras lo cual un compuesto en donde Ar lleva un sustituyente nitro puede ser reducido al correspondiente compuesto en donde Ar lleva un sustituyente amino; así como también
10 aquel compuesto en donde Ar lleva un sustituyente amino puede ser acilado al correspondiente compuesto Ar en donde se encuentra presente un sustituyente acilamino; tras lo cual un compuesto racémico puede ser resuelto en sus enantiomorfos ópticamente activos; y tras lo cual un compuesto bajo la forma de base libre puede ser convertido en una sal de adición de ácido del mismo, mediante reacción con un ácido.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X significa un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, así como un radical de sulfonyloxi.

3. "Procedimiento para preparar derivados de 6-aryl-pirrol/1,2-a/imidazol", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 40 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 AGO. 1977

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

L. G. GOMEZ ACEBO Y POMBO

p. p. Firmado: Alejandro Calle López

