



ESPAÑA

(1) ES (11) 3541 (10) A1
(2) (12) FERIA DE INVENTIONES
1974

PATENTE DE INVENCION

(1) INVENTION (2) NUMERO	(3) FECHA	(4) PAIS
3518/73	9 de Marzo de 1.973	Suiza
1427/74	1 de Febrero de 1.974	Suiza

(5) FECHA DE PUBLICIDAD	(6) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(7) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	--	---------------------------------------

(8) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS PIRROLILICOS.

(9) SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.

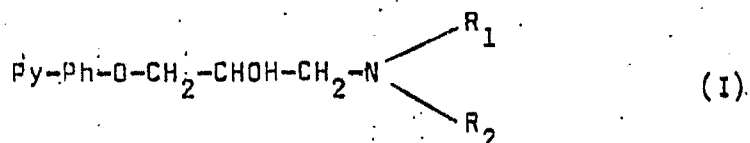
(10) DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(11) INVENTORES
Dr. Knut A. Jaeggi, Dr. Franz Ostermayer, y Dr. Herbert Schöter.

(12) REPRESENTANTE

(13) REPRESENTANTE
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirrolílicos de fórmula I:



5 donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado como alquilo inferior, Ph significa fenileno, R₁ significa hidrógeno y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, R₁ y R₂ juntos significan alquileo inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileo inferior, así como sus sales.

10 En lo anterior y a continuación se entiende bajo un resto inferior especialmente uno con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono.

15 El alquilo inferior R₁ y R₂ así como sustituyente del pirrolilo Py tiene preferentemente hasta 7 átomos de carbono, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como butilo, pentilo, hexilo ó heptilo, recto ó ramificado, enlazado en posición arbitraria, especialmente n-propilo, etilo y, ante todo, metilo, isopropilo y terc.butilo, como sustituyente de pirrolilo pY ante todo, metilo.

20 Los sustituyentes de alquilo inferior están enlazados en su resto 1-pirrolilo especialmente en la posición 2 y/ó 5.

El fenileno Ph es meta- y especialmente orto- ó para-fenileno.

25 El arilalquilo inferior R₂ tiene preferentemente hasta 12 átomos de carbono, ante todo, hasta 10 átomos de carbono y está en la parte alquilo inferior sin ramificar ó especialmente ramificado, especialmente ramificado en el átomo

X-carbono de la parte alquilo inferior. La parte arilo representa especialmente un resto fenilo que en caso dado está sustituido varias veces, especialmente en forma sencilla por alquilo inferior, tal como el arriba indicado, pero preferentemente está sin sustituir. Ejemplos de arilalquilo inferior R_2 son 1-metil-3-fenil-propilo y, especialmente, 1-metil-2-fenil etilo.

5

El alquileno inferior $R_1 + R_2$ es alquileno inferior ramificado ó especialmente de cadena recta, especialmente con 2 - 7, ante todo con 4 - 6 átomos de carbono en la cadena alquileno y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza el alquileno inferior especialmente por pirrolidino ó piperidino.

10

El oxaalquileno inferior $R_1 + R_2$ es oxaalquileno inferior ramificado ó, especialmente de cadena recta, especialmente con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena oxaalquileno, y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza el oxaalquileno inferior especialmente por morfolino.

15

El tialquileno inferior $R_1 + R_2$ es tialquileno inferior ramificado ó especialmente de cadena recta, especialmente con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena tialquileno, y está junto con el átomo de nitrógeno, que enlaza el tialquileno inferior, especialmente por tiomorfolino ó 2,6-dimetil tiomorfolino.

20

El azaalquileno inferior $R_1 + R_2$ es azaalquileno inferior ramificado ó de cadena recta, especialmente con 2 - 6, ante todo 4 - 6 átomos de carbono en la cadena azaalquileno, y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza el azaalquileno inferior especialmente por piperazino, N'-metilpiperazino ó N'-(β -hidroxietil)-piperazino.

25

30

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran un efecto inhibitor de la excitación, tal y como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de pargilin-reserpina en dosis de unos 0,4 a 10 mg/Kg i.p. en el ratón. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto para el tratamiento de estados de excitación. Bloquean los β -receptores cardiacos, tal y como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de 0,5 μ g/Kg i.v. de d/l-isoproterenolsulfato en el gato narcotizado en administración intravenosa de 0,01 a 1 mg/Kg, además, bloquean también los β -receptores vasculares; como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de la vasodilatación después de 0,5 μ g/Kg i.v. de d/l-isoproterenolsulfato en el gato narcotizado en administración intravenosa de 0,01 a 1 mg/Kg, y también bloquean los β -receptores cardiacos, tal y como se puede demostrar en la determinación de la taquicardia después de 0,005 μ g/cc de d/l-isoproterenolsulfato en el corazón de la cobaya aislado in vitro en una concentración de 0,01 a 1 μ g/cc. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto también como bloqueadores de los β -receptores adrenérgicos para el tratamiento de las enfermedades cardiacas y del sistema circulatorio, tal como, por ejemplo, para el tratamiento de arritmias, Angina Pectoris e hipertonia. Se pueden emplear también como valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente compuestos de eficacia farmacéutica.

Son de destacar los compuestos Ia de fórmula I, donde Py significa l-pirrolilo, en caso dado como mono- ó dialquilo inferior, Ph es fenileno, R₁ significa hidrógeno y R₂

significa hidrógeno, alquilo inferior, arilalquilo inferior, ó R_1 y R_2 juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior.

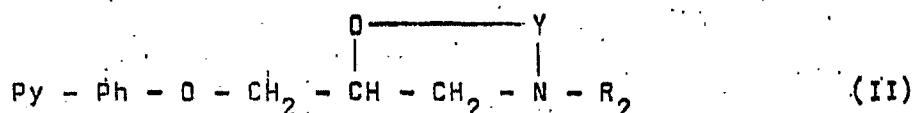
5 Son de destacar especialmente los compuestos Ib de fórmula I, donde Py significa l-pirrolilo, en caso dado con mono- ó dialquilo inferior, Ph es orto- ó para-fenileno, R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior, ó R_1 y R_2 juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior.

10 Ante todo son adecuados los compuestos Ic de fórmula I, donde Py significa l-pirrolilo, metil-l-pirrolilo ó dimetil-l-pirrolilo, Ph es orto- ó para-fenileno, R_1 es hidrógeno, metilo ó etilo y R_2 es metilo, etilo, iso-propilo, 15 terc.butilo, α -metil-fenetilo, ó R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza es pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N'-metilpiperazino ó N'-(β -hidroxietil)-piperazino.

20 Son de destacar muy especialmente los compuestos Id de fórmula I donde Py significa l-pirrolilo ó l-pirrolilo con mono- ó di-alquilo inferior, Ph significa orto- ó para-fenileno, R_1 significa hidrógeno ó alquilo inferior y R_2 es alquilo inferior ó R_1 y R_2 juntos significan alquileno inferior, oxa- 25 tia- ó aza-alquileno inferior y especialmente Py significa l-pirrolilo, 2,5-dimetil-l-pirrolilo, Ph significa orto- ó para-fenileno, R_1 significa hidrógeno, R_2 significa iso-propilo ó terc.butilo, ó R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza significa morfolino y, ante todo, los compuestos mencionados en los ejemplos.

30 El procedimiento de la presente invención se carac-

teriza porque se hidroliza un compuesto de fórmula:



5 ó una sal del mismo, donde Py, Ph y R₂ tienen los significados de arriba e Y significa el resto carbonilo ó tiocarbonilo ó el resto divalente de una aldehído ó de una cetona.

10 Las cetonas son, por ejemplo, dialquilo inferior-cetonas, tales como metiletilcetona ó acetona, ó las alquilo inferior-arilcetonas, tal como fenilmetilcetona. Aldehídos son, por ejemplo, los alcanales inferiores, tales como aquellos con especialmente hasta 7 átomos de carbono, tal como acetaldehído y, ante todo, formaldehído, ó los arilo inferior-alcanales, tales como fenilalcanales inferiores, por ejemplo, benzaldehído.

15 La hidrólisis se efectúa en la forma usual, por ejemplo, en presencia de agentes hidrolizantes, por ejemplo en presencia de medios ácidos, tal como por ejemplo de un ácido mineral acuoso, tal como ácido sulfúrico ó hidrácido halogenado, ó de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido carboxílico adecuado, tal como de un ácido α-halogenoalcanocarboxílico, por ejemplo, el ácido trifluor- ó cloroacético, de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de ácido benceno-
20 ó toluenosulfónico, ó de intercambiadores de iones ácidos, ó en presencia de medios básicos, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tal como hidróxido sódico.

25 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma

libre ó en la forma asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales de adición de ácido, Así, por ejemplo, se pueden obtener las sales básicas, neutras ó mixtas, en caso dado también los semi-, mono-, sesqui- ó polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar de forma en sí conocida en el compuesto libre, por ejemplo, con medios básicos, tales como álcalis ó intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos ó inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente aquellos ácidos que sean adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados como ejemplo: los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos ó heterocíclicos, tales como los ácidos fórmico, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaleico ó el ácido pirúvico, fumárico, antranílico, p-hidroxibenzóico ó salicílico, el ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, ciclohexanosulfónico, el ácido hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalínsulfónico ó el ácido sulfanílico; la metionina, el triptófano, la lisina ó arginina.

Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente el compuesto.

Los nuevos compuestos se pueden obtener, según la selección de los productos de partida y los métodos de trabajo como antípodas ópticas ó racémicas, ó, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de racematos.

Las mezclas de racematos se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos esteroisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/ó cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos ó por reacción con un ácido ópticamente activo que forme sales con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos, especialmente usuales, son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-*o*-toluenotartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico ó ácido quínico. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los L-antípodas.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y especialmente a los productos finales especialmente descritos y destacados.

Los productos de partida son conocidos ó, siempre que sean nuevos, se pueden obtener según métodos en sí cono-

cidos.

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, en la forma usual de un fenol Py-Ph-OH con 5-clorometil-3-isopropil-2-fenil-oxazolidina en dimetilformamida.

5 Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan ó a sus sales en mezcla con material excipiente sólido ó líquido, orgánico ó inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral ó parenteral. Para la for-
10 mación de los mismos entran en consideración aquellos materia-
les que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, go-
ma, polialquilenglicoles, vaselina, colesteroína ó otros exci-
15 pientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ó en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir ó jarabe), suspensiones ó emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/ó contendrán adyuvantes, ta-
20 les como agentes de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, sales para variar la presión osmótica ó tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados, que también se pueden emplear en la medicina veterinaria, se obtienen según los métodos usua-
25 les.

El ejemplo siguiente explica la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centí-
grados.

EJEMPLO

2 g. de 3-isopropil-2-fenil-5- γ -o-(pirrol-1-il)-feno
ximetil γ -oxazolidina se disuelven en 20 cc. de etanol, se
mezcla con 20 cc. de ácido clorhídrico 2-n y se deja reposar
5 durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 20 cc. de agua
y se separa por filtración de lo insoluble. El filtrado se ex
trae con 20 cc. de éter y la fase acuosa se pone básica con
5 cc. de lejía sódica concentrada. Mediante extracción con
10 50 cc. de éter se obtiene el 1-isopropilamino-3- γ -o-(pirrol-
1-il)-fenoxi γ -2-propanol en bruto que después de destilar
y cristalizar en éter funde a 80 - 81°.

El producto de partida se puede obtener de la mane-
ra siguiente:

15 4,8 g. de o-(pirrol-1-il)-fenol, disuelto en 50 cc.
de dimetilformamida se mezclan a 20 - 30° bajo agitación, en
porciones, con 1,3 g. de suspensión de hidruro sódico. Se
agita durante 1 hora a 40°. Después de agregar 8,6 g. de 5-
-clorometil-3-isopropil-2-fenil-oxazolidina se calienta la
20 mezcla de reacción, bajo agitación, durante 24 horas a 120°.
El disolvente se evapora a continuación en vacío, el residuo
se disuelve en 100 cc. de éter y la solución se lava con 30
cc. de agua. La 3-isopropil-2-fenil-5- γ -o-(pirrol-1-il)fenoxi
metil γ -oxazolidina que queda como aceite oscuro después de
25 evaporar el éter se sigue elaborando sin ulterior purifica-
ción.

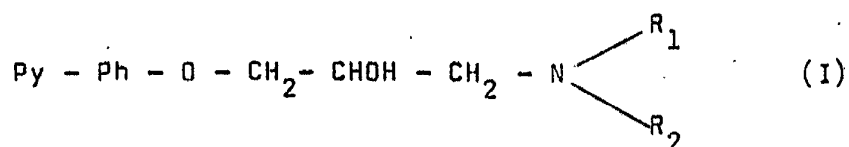
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren

su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

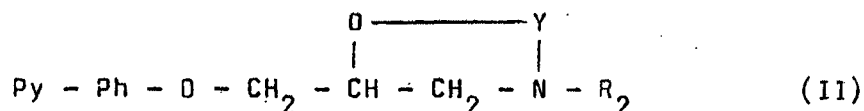
1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirrolílicos de fórmula:

5



10

donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado con alquilo inferior, Ph significa fenileno, R₁ significa hidrógeno y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior ó arilalquilo inferior, ó R₁ y R₂ juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior, así como sus sales, caracterizado por que se hidroliza un compuesto de fórmula:



15

ó una sal del mismo, donde Py, Ph y R₂ tienen los significados arriba indicados e Y significa el resto carbonilo ó tio-carbonilo ó el resto divalente de un aldehído ó cetona, las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos ó los racematos se disocian en los antípodos ópticos y los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman en sus sales ó las sales obtenidas en la base libre de fórmula I ó en otras sales.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-

terizado porque un compuesto de fórmula II donde Y significa el resto divalente de un aldehído ó cetona se hidroliza en medio ácido.

5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde Y significa el resto carbonilo ó tiocarbonilo se hidroliza en medio alcalino.

10 4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado como mono- ó di-alquilo inferior, Ph significa fenileno, R₁ significa hidrógeno ó alquilo inferior y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior ó arilalquilo inferior ó R₁ y R₂ juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior.

15 5a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado como mono- ó dialquilo inferior, Ph significa orto- ó para-fenileno, R₁ significa hidrógeno ó alquilo inferior y R₂ significa hidrógeno, alquilo inferior ó fenilalquilo inferior ó R₁ y R₂ juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior.

20 6a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa 1-pirrolilo, metil-1-pirrolilo ó dimetil-1-pirrolilo, Ph significa orto- ó para-fenileno, R₁ significa hidrógeno, metilo ó etilo y R₂ significa metilo, etilo, isopropilo, terc.butilo ó α -metilfenetilo ó R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza

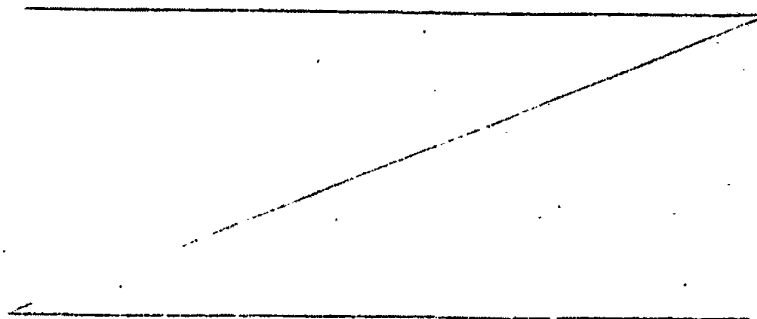
significan pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N'-metilpiperazino, ó N'-(β -hidroxietil)-piperazino.

5
10
15
20

7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa 1-pirrolilo ó 1-pirrolilo como mono- ó dialquilo inferior, Ph significa orto- ó para-fenileno, R₁ significa hidrógeno ó alquilo inferior y R₂ significa alquilo inferior ó R₁ y R₂ juntos significan alquilo inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileo inferior y especialmente Py significa 1-pirrolilo, 2,5-dimetil-1-pirrolilo, Ph significa orto- ó para-fenileno, R₁ significa hidrógeno, R₂ significa isopropilo ó terc.butilo ó R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza significan morfolino.

8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque 3-isopropil-2-fenil-5-[α -(pirrol-1-il)-fenoximetil]-oxazolidina se hidroliza con ácido clorhídrico diluido.

9^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman en sus sales de aplicación terapéutica.



10ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos com
puestos pirrolílicos, tal y como queda sustancialmente descri
ta la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

5

Madrid

31 MAR. 1976

CIBA-GEIGY S.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MUEY
p. p. Firmado: L. Garcia Forastón

