



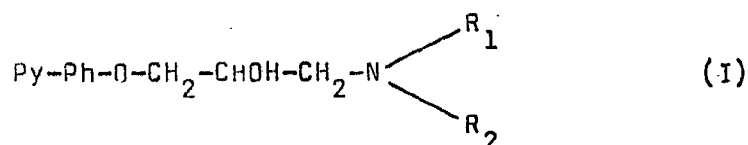
ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO 446542	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 31 MAR. 1975	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NÚMEROS 3518/73 <del>1424/74</del>	(32) FECHA 9 de Marzo de 1.973 <del>1 de Febrero de 1.974</del>	(33) PAIS Suiza " (1)
(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(52) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS PIRROLILICOS.		
(71) SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Knut A. Jaeggi; Dr. Franz Ostermayer; Dr. Herbert Schröter.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) 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 l-pirrolilo, en caso dado con alquilo inferior, Ph significa fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior, ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno 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 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> así como sustituyente del pirrolilo Py tiene preferentemente hasta 7 átomos de carbono, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como butilo, pentilo, hékilo ó heptilo, resto 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 un resto l-pirrolilo especialmente en la posición 2 y/ó 5.

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

25 El arilalquilo inferior R<sub>2</sub> tiene preferentemente hasta 12 átomos de carbono, ante todo hasta 10 átomos de carbono y esté en la parte alquilo inferior sin ramificar ó es-

pecialmente ramificado, especialmente ramificado en el átomo  
α-carbono de la parte alquilo inferior. La parte arilo re-  
presenta especialmente un resto fenilo que en caso dado está  
sustituido varias veces, especialmente en forma sencilla por  
5 alquilo inferior, tal como el arriba indicado, pero preferen-  
temente está sin sustituir. Ejemplos de arilalquilo inferior  
R<sub>2</sub> son 1-metil-3-fenil-propilo y, especialmente, 1-metil-2-fe-  
niletilo.

El alquileno inferior R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> es alquileno inferior  
10 ramificado ó especialmente de cadena recta, especialmente con  
2 - 7; ante todo con 4 - 6 átomos de carbono en la cadena al-  
quileno y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza el  
alquileno inferior especialmente por pirrolidino ó piperidi-  
no.

El oxaalquileno inferior R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> es oxaalquileno  
15 inferior ramificado ó, especialmente de cadena recta, espe-  
cialmente con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena oxaalqui-  
leno, y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza el  
oxaalquileno inferior especialmente por morfolino.

El tialquileno inferior R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> es tialquileno  
20 inferior ramificado ó especialmente de cadena recta, especial-  
mente con 4 ó 5 átomos de carbono en la cadena tialquileno,  
y está junto con el átomo de nitrógeno, que enlaza el tial-  
quileno inferior, especialmente por tiomorfolino ó 2,6-dime-  
tiltiomorfolino.

El azaalquileno inferior R<sub>1</sub> + R<sub>2</sub> es azaalquileno  
25 inferior ramificado ó de cadena recta, especialmente con 2 -  
6, ante todo con 4 - 6 átomos de carbono en la cadena azaal-  
quileno, y está junto con el átomo de nitrógeno que enlaza  
30 el azaalquileno inferior especialmente por piperazino, N'-me

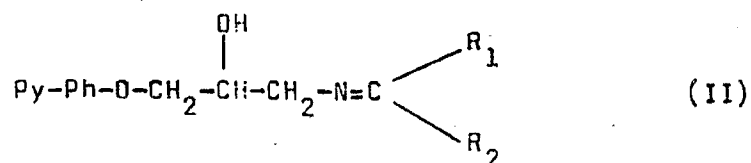
tilpiperazino ó N'-( $\beta$ -hidroxietyl)-piperazino.

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  $\beta$ -receptores cardíacos, tal y como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de la taquicardia después de 0,5  $\mu$ 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  $\beta$ -receptores vasculares, como se puede demostrar en la determinación del antagonismo de la vasodilatación después de 0,5  $\mu$ 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  $\beta$ -receptores cardíacos, tal y como se puede demostrar en la determinación de la taquicardia después de 0,005  $\mu$ g/cc. de d/l-isoproterenolsulfato en el corazón de la cobaya aislado in vitro en una concentración de 0,01 a 1  $\mu$ g/cc. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto también como bloqueadores de los  $\beta$ -receptores adrenérgicos para el tratamiento de las enfermedades cardíacas 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.

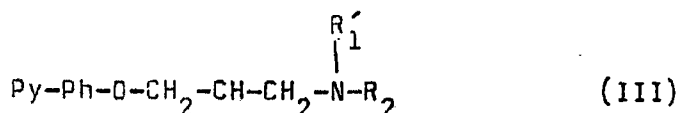
Son de destacar los compuestos Ia de fórmula I, don  
de Py significa 1-pirrolilo, en caso dado como mono- ó dial-



El procedimiento según la presente invención se caracteriza porque se reduce un compuesto de fórmula



ó un compuesto de fórmula:



donde Py, Ph, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado de arriba y R'<sub>1</sub> significa un resto α-aralquil- ó α-aralcoxi-carbonilo, ó una sal del mismo.

La reducción se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como níquel, platino ó paladio, por ejemplo, níquel Raney, negro de platino ó paladio sobre carbón activo. En caso dado se sigue la recepción de hidrógeno volumétricamente y la hidrogenación se interrumpe después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. La reducción se puede efectuar sin embargo también con, por ejemplo, ácido fórmico ó un agente de reducción de hidruro, tal como con hidruros, por ejemplo, hidruros sencillos ó complejos, tal como con un borano, por ejemplo, diborano ó con un hidruro complejo de dimetal ligero, por ejemplo, con un hidruro de metal alcalino-aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-aluminio ó hidruro de sodio-tris-(2-dimetil aminoetoxi)-aluminio ó hidruro de sodio-ciano-boro.

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 hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos de los mismos. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en 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, hidroximaléico ó el ácido pirúvico, fumárico, antranílico, p-hidroxibenzóico ó salicílico, el ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, ciclohexanosulfónico, el ácido hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico ó el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, 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, transforman

do el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente el compuesto.

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

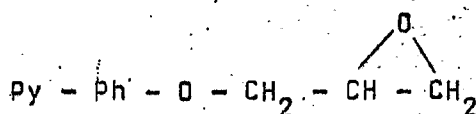
10 Las mezclas de racematos se pueden separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes en forma conocida en los dos racematos esteroisómeros (diastereómeros) puros, por ejemplo, por cromatografía y/ó cristalización fraccionada.

15 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. Acidos 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 mas eficaz de los L-antípodas.

25  
30 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 el 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 conocidos.

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener, por ejemplo, en la forma usual de una amina de fórmula  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  con un epóxido de fórmula



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 formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colesteroína ú otros excipientes 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, tales 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-

les.

Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5

EJEMPLO 1

32,0 g. de 1-[o-(1-pirrolil)-fenoxi]-2-hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propano se hidrogenan en 350 cc. de metanol bajo adición de 3,2 g. de catalizador de paladio sobre carbón a presión atmosférica y 20 - 30° hasta lograr la recepción de 1 equivalente de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración y evaporar el disolvente se obtiene el 1-terc.butilamino-3-[o-(pirrol-1-il)-fenoxi]-2-propanol, cuyo fumarato neutro funde a 203 - 204°.

10

15

El producto de partida se obtiene por reacción de cantidades equivalentes de 1-[o-(pirrol-1-il)fenoxi]-2,3-epoxi-propano y N-bencil-terc.butilamina en isopropanol durante 1,5 horas bajo ebullición bajo reflujo y evaporación del disolvente; representa un aceite viscoso que en el tubo esférico destila a 150 - 160°/0,03 Torr.

20

EJEMPLO 2

4,6 g. de 1-amino-3-[o-(pirrol-1-il)fenoxi]-2-propanol se disuelven en 50 cc. de etanol y después de agregar 5 cc. de acetona y 0,5 g. de catalizador de óxido de platino se hidrogena a temperatura ambiente hasta la recepción de un mol-equivalente de hidrógeno. El residuo de evaporación representa el 1-isopropilamino-3-[o-(pirrol-1-il)fenoxi]-2-propanol en bruto cuyo hidrocloreuro funde a 129 - 131°.

25

El producto de partida se obtiene como sigue:

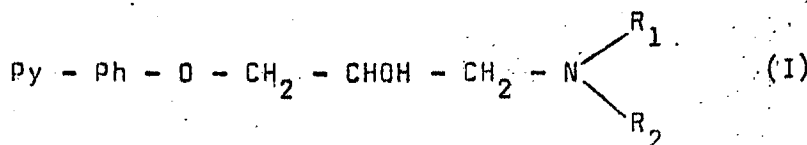
Una solución de 21,5 g. de 1-[o-(pirrol-1-il)-feno]

xi 7-2,3-epoxi-propano y 32,8 cc. de bencilamina en 200 cc. de isopropanol se hierva durante 2 horas bajo reflujo; después de evaporar el disolvente y destilar el residuo a 170 - 180°/0,02 Torr se obtiene el 1-bencilamino-3-[-o-(pirrol-1-il)-fenoxi 7-2-propanol como aceite que cristaliza al reposar. 26,1 g. de 1-bencilamino-3-[-o-(pirrol-1-il)fenoxi 7-2-propanol se disuelven en 260 cc. de metanol y bajo adición de 6 g. de catalizador de paladio sobre carbón se hidrogena hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno. El residuo de evaporación se recrystaliza en acetato de etilo y representa el 1-amino-3-[-o-(pirrol-1-il)fenoxi 7-2-propanol que funde a 101 - 103°.

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

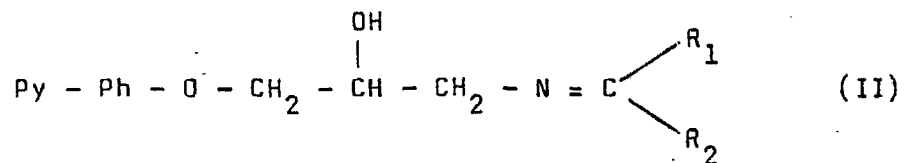
#### REIVINDICACIONES

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

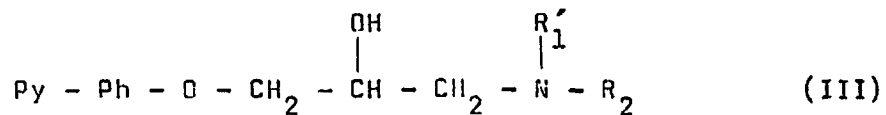


donde Py significa 1-pirrolilo en caso dado con alquilo inferior, Ph significa fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior ó arilalquilo inferior, ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó

aza-alquileo inferior, así como sus sales, caracterizado por que se reduce un compuesto de fórmula



ó un compuesto de fórmula:



ó una sal del mismo, donde Py, Ph, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados de arriba y R'<sub>1</sub> significa un resto α-aralquil- ó α-aralcoxi-carbonilo, las mezclas de racematos obtenidas se separan en los racematos ó los racematos obtenidos se separan en los antípodas ópticos ó los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman en sus sales ó las sales obtenidas se transforman en las bases de fórmula I libres ó en otras sales.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal.


3a.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 2, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa 1-pirrolilo, en caso dado con mono- ó dialquilo inferior, Ph significa fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior ó arilalquilo inferior ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos significan alquileo inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileo

inferior.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 3, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa l-pirrolilo en caso dado con mono- ó dialquilo inferior, Ph significa orto- ó para-fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior ó fenilalquilo inferior ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior.

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 4, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa l-pirrolilo, metil-1-pirrolilo ó dimetil-1-pirrolilo, Ph significa orto- ó para-fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, metilo ó etilo y R<sub>2</sub> significa metilo, etilo, isopropilo, terc.butilo ó  $\alpha$ -metilfenil-étilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza significan pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, N'-metilpiperazino ó N'-( $\beta$ -hidroxietil)-piperazino.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 5, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos de fórmula II donde Py significa l-pirrolilo ó l-pirrolilo con mono- ó dialquilo inferior, Ph significa orto- ó para-fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior y R<sub>2</sub> significa alquilo inferior y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> juntos significan alquileno inferior, oxa-, tia- ó aza-alquileno inferior y especialmente Py significa l-pirrolilo, 2,5-dimetil-1-pirrolilo, Ph significa orto- ó para-fenileno, R<sub>1</sub> significa hidrógeno, R<sub>2</sub> significa isopropilo ó terc.butilo ó R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza es morfolino.

30  


5 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 6, caracterizado porque la base de Schiff formada de 1-amino-3--[o-(pirrol-1-il)-fenoxi]-2-propanol y acetona se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de óxido de platino.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 - 2, caracterizado porque 1--[o-(1-pirrolil)-fenoxi]-2-hidroxi-3-(N-bencil-terc.butilamino)-propano se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón.

10 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 8, caracterizado porque los compuestos de fórmula I obtenidos se transforman en sus sales de aplicación terapéutica.

15 10ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos pirrolílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid

31 MAR. 1976

20 CIBA-GEIGY A.G.

A. GONZALEZ TORRES Y ASOCIADOS  
De P. Firmado: L. García Fernández

