



19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	21	452.648	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		22-10-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
43989/75	25-10-1.975	Inglaterra
21279/76	22--5-1.976	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 3,5-DIONA-4,4-DIMETIL-PIRROLIDINA.

71 SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)

Frederick Cassidy y Antony William Lake, de nacionalidad britanica, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

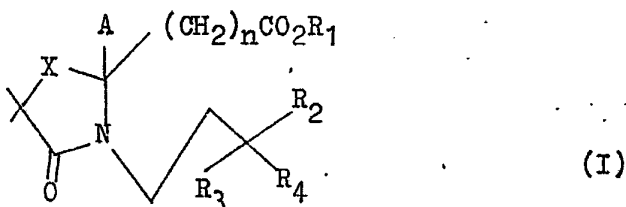
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I):



donde n es un número de 4 a 8, X es CO, CO protegido o GROH, donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y donde el radical OH puede estar protegido; R_1 es hidrógeno o CO_2R_1 representa un grupo éster donde el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono; R_3 es hidroxilo o hidroxilo protegido; R_2 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquil(C_{5-8}) alquilo(C_{1-6}), fenilo, fenilalquilo(C_{1-6}), naftilo, naftil-alquilo(C_{1-6}), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro, o bien R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo C_{5-8} ; A es hidrógeno o un grupo CO_2B donde B es hidrógeno o CO_2B representa un grupo éster donde el radical B contiene de 1 a 12 átomos de carbono; o metilo; y sales de los mismos, poseen útiles propiedades farmacológicas entre las que se encuentran las actividades contra la secreción gástrica, broncodilatadora e inhibidora de la agregación de las plaquetas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

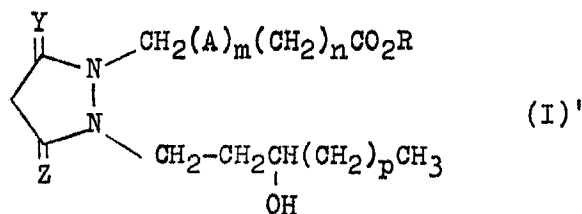
Esta invención se refiere a nuevos compuestos que poseen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a compuestos intermedios útiles en ese procedimiento

1 y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más específicamente, esta invención se refiere a nuevas
3,5-diona-4,4-dimetil-pirrolidinas y derivados de las mismas,
donde el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo ali-
fático o alifático-aromático y el átomo de carbono α libre
5 está sustituido con un grupo alifático.

Se sabe que las prostaglandinas naturales y sus análogos poseen una amplia variedad de actividades farmacológicas.

En la patente alemana publicada nº 2.323.193 se indica
10 que los derivados de pirazolidina de fórmula (I)':



15

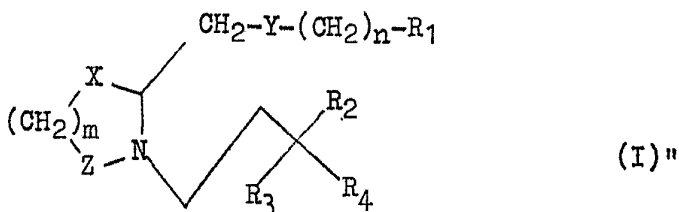
donde A es CH=CH o C≡C; R es H, un metal alcalino, una sal
amínica o un resto hidrocarburado o clorohidrocarburado

$\lambda > 120$; m es 0 ó 1; n es 0-6; p es 0-6 e Y y Z son O o H₂,
con la excepción de que Y y Z no son ambos O, poseen propie-
dades biológicas similares a las prostaglandinas o son anta-
20 gonistas de estas últimas.

En un artículo de Bolliger y Muchowski (Tet. Letters,
1975, 2931) se describe la preparación de 11-desoxi-8-aza-
prostaglandina E₁, pero se afirma solamente que un epímero
de la misma es más activo en varios ensayos biológicos que
25 el otro epímero.

En nuestra patente española número 443.081 se descri-
be que los compuestos de fórmula (I) :

30



10

15

20

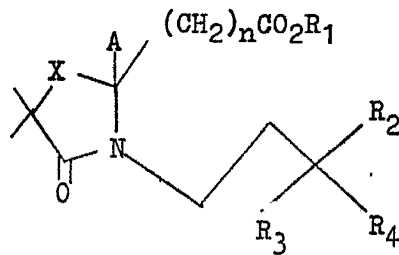
25

30

donde X es CO, CO protegido, CROH donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y donde el radical OH puede estar protegido; Y es CH₂CH₂ o CH=CH; Z es CO o CH₂; n es 1 a 8; m es 1, 2 ó 3; R₁ es hidrógeno, CH₂OH, CH₂OH donde el radical OH está protegido, CO₂W donde W es hidrógeno o CO₂W representa un grupo éster donde el radical éster contiene de 1 a 12 átomos de carbono o CONH₂; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o junto con R₃ y el átomo de carbono al que están unidos representa un grupo carbonilo; R₃ es hidrógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido; R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₉; y sus sales, poseen útil actividad farmacológica. Esta materia fue publicada por primera vez en la patente belga nº 835.989 el 26 de Mayo de 1976, fecha posterior a las fechas de presentación de las dos solicitudes de patente inglesas núms. 43.989/75 y 21.279/76 de la que se ha reivindicado la prioridad para esta invención.

Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos con útil actividad farmacológica, compuestos que son estructuralmente distintos de los de la técnica anterior antes citados.

En consecuencia, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde:

n es 4 a 8;

X es CO, CO protegido o CROH, donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y donde el radical OH puede estar protegido;

R₁ es hidrógeno o CO₂R₁ representa un grupo éster donde el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R₃ es hidroxilo o hidroxilo protegido;

R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquil(C₅₋₈)-alquilo(C₁₋₆), fenilo, fenil-alquilo(C₁₋₆), naftilo, naftil-alquilo(C₁₋₆), donde uno cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; o bien R₂ y R₄ junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo C₅₋₈;

A es hidrógeno o un grupo CO₂B, donde B es hidrógeno o CO₂B representa un grupo éster donde el radical B contiene de 1 a 12 átomos de carbono; o metilo;

y sales del mismo.

Adecuadamente n es 5, 6 ó 7 y preferiblemente es 6.

Los grupos hidroxilo protegidos CROH y R₃ adecuados son los grupos fácilmente hidrolizables tales como grupos hidroxilo acilados donde el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de

1 carbono, por ejemplo el grupo acetoxi y los grupos hidroxilo
eterificados con grupos inertes fácilmente eliminables tales
como los grupos bencilo o similares. Preferiblemente R_3 es
hidroxilo y el radical hidroxilo en CROH no está protegido.

5 Son ejemplos de grupos X adecuados los grupos CO, CHOH,
 $C(CH_3)OH$ y $C(C_2H_5)OH$. Preferiblemente X es CO, CHOH o
 $C(CH_3)OH$ y todavía mejor es CO.

X también puede ser un grupo CO protegido. Son ejemplos
adecuados de estos grupos CO protegidos los grupos formados
10 por reacciones convencionales de adición al carbonilo y con-
densación, tales como cetales, tiocetales, hemitiocetales,
oximas, semicarbazonas, hidrazonas y similares. De estos
grupos, frecuentemente los derivados del tipo cetal son los

15 más útiles, por ejemplo cuando X es un grupo $C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$

R_1 es hidrógeno o CO_2R_1 representa un grupo éster donde
el radical R_1 contiene de 1 a 12 átomos de carbono. Son ejem-
20 plos de R_1 hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, feni-
lo, bencilo, toluilo y similares, aunque normalmente se pre-
fiere el hidrógeno o los grupos alquilo C_{1-4} .

Los grupos R_4 adecuados cuando R_4 es un grupo alquilo
son los grupos alquilo C_{4-9} . Estos grupos alquilo C_{4-9} pue-
den ser grupos de cadena lineal como n-butilo, n-pentilo,
25 n-hexilo, n-heptilo o pueden ser grupos alquilo ramificados
con uno o dos grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o
en átomos de carbono diferentes). Así, por ejemplo, R_4 pue-
de ser un grupo CH_2R_5 , $CH(CH_3)R_5$ o $C(CH_3)_2R_5$, donde R_5 es
un grupo alquilo de cadena lineal tal que el número de car-
30 bonos del grupo R_4 resultante es de 4 a 9.

1 En general, los grupos R_4 preferidos cuando R_4 es un
grupo alquilo son los grupos pentilo, hexilo y heptilo de
cadena lineal. De éstos, frecuentemente el más útil es el
5 grupo hexilo de cadena lineal. Otros grupos R_4 preferidos son
los grupos $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}_5$ y $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}_5$, donde R_5 es un grupo buti-
lo, pentilo y hexilo de cadena lineal.

 Cuando R_4 es o contiene un radical cicloalquilo C_{5-8} ,
el radical es adecuadamente ciclohexilo. Son ejemplos de ra-
dicales alquilo C_{1-6} cuando R_4 es un grupo cicloalquil(C_{5-8})-
10 alquilo(C_{1-6}), los grupos metilo, etilo, propilo, butilo y
amilo.

 Cuando R_4 es un grupo arilo como el definido anterior-
mente, los grupos R_4 adecuados son fenilo, fenilmetilo, fe-
niletilo, fenil-n-propilo, fenil-n-butilo, naftilo, naftil-
15 metilo, naftiletilo, naftil-n-propilo y naftil-n-butilo y
estos grupos ramificados en el radical alquilo con uno o
dos grupos metilo (en el mismo átomo de carbono o en átomos
diferentes). Estos grupos pueden estar sustituidos en el ra-
dical fenilo o naftilo por normalmente 1, 2 ó 3 grupos se-
20 leccionados entre los grupos sustituyentes antes citados.
Son ejemplos de grupos sustituyentes adecuados los átomos
de fluor, cloro y bromo y los grupos CF_3 , metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi
y nitro. Preferiblemente cuando los radicales arilo están
25 sustituidos con estos grupos, están monosustituidos o disus-
tituidos.

 Los valores especialmente adecuados de R_2 son hidrógeno,
alquilo C_{1-4} y fenilo, por ejemplo hidrógeno, metilo, etilo
y fenilo. Entre estos grupos, los preferidos son los grupos
30 metilo y etilo.

1 Por lo demás, R_2 puede representar adecuadamente grupos como los descritos anteriormente como grupos adecuados y preferidos para R_4 .

5 Asimismo, R_2 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden representar un grupo cicloalquilo C_{5-8} , tal como el grupo ciclohexilo.

10 A puede ser hidrógeno o un grupo CO_2B . Son ejemplos adecuados de B hidrógeno y metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, bencilo, toluilo y similares, aunque normalmente se prefieren para B los significados de hidrógeno o alquilo C_{1-4} . Aunque los grupos B y R_1 pueden ser diferentes, normalmente es preferible que ambos sean hidrógeno o el mismo grupo alquilo C_{1-4} . En general, los compuestos más útiles de este tipo son aquellos donde A es hidrógeno.

15 Otro grupo importante de compuestos de fórmula (I) son aquellos donde A es metilo.

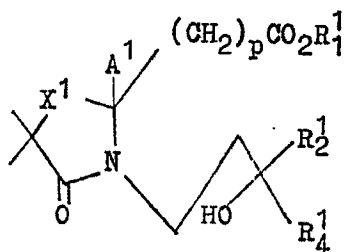
20 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de ácido convencionales cuando R_1 es hidrógeno. Estas sales incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalino-térreos, adecuadamente sodio y potasio y las sales de amonio y amonio sustituido.

25 Un grupo de compuestos dentro de los compuestos de fórmula (I) antes definidos son aquéllos donde X es CO o CROH y R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y donde el radical OH puede estar protegido; R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo; R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , fenilo, fenil-alquilo (C_{1-4}), naftilo, naftil-alquilo (C_{1-4}), donde uno cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o nitro; y A es hidrógeno o un grupo CO_2B donde B es

30

1 hidrógeno o CO_2B representa un grupo éster donde el radical
B contiene de 1 a 12 átomos de carbono; y sales de los mis-
mos.

5 Un subgrupo especialmente adecuado de compuestos dentro
de los compuestos de fórmula (I) son los de fórmula (II):



10

(II)

donde

p es 6 u 8;

X¹ es CO, CHOH o C(CH₃)OH;

15

R₁¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₂¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

R₄¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₉ y

A¹ es hidrógeno o un grupo CO₂R₁¹;

y sales de los mismos.

20

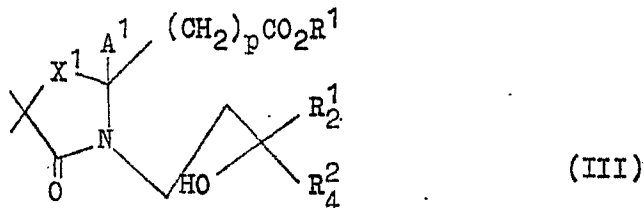
En la fórmula (II), lo más adecuado es cuando p es 6,
X¹ es CO, R₂¹ es metilo o etilo y A¹ es hidrógeno.

Aunque R₄¹ puede ser hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₉,
normalmente es un grupo alquilo C₄₋₉. En estos casos, los
grupos R₄¹ de cadena lineal y ramificada, adecuados y prefe-
ridos, son los descritos anteriormente como adecuados y prefe-
ridos para el grupo R₄ cuando R₄ es un grupo alquilo C₄₋₉.
Estos grupos R₄¹ preferidos son los grupos pentilo, hexilo y
heptilo de cadena lineal y de estos normalmente el más útil
es el grupo hexilo de cadena lineal. Otros grupos R₄¹ prefe-
ridos son CH(CH₃)R₅¹ y C(CH₃)₂R₅¹, donde R₅¹ es un radical bu-

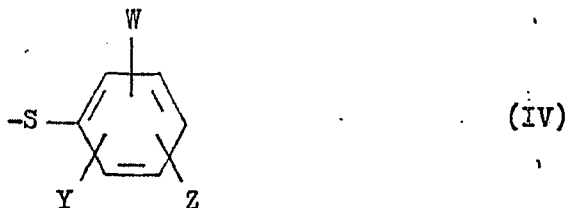
30

1 tilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

Un segundo subgrupo de interés dentro de estos compues-
tos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (III):



10 donde p, X¹, R₁¹, R₂¹ y A¹ son los definidos en la fórmula (II)
y R₄² es un grupo de fórmula (IV):



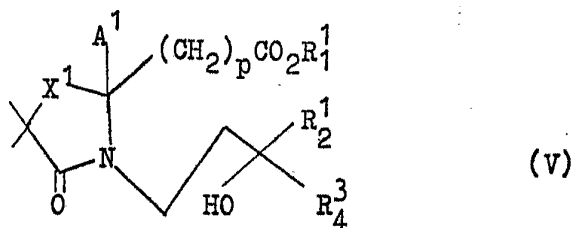
15 donde S es un enlace o un grupo alquileo C₁₋₆ que puede ser
lineal o ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo
átomo de carbono o en átomos diferentes y W, Y y Z son cada
uno de ellos hidrógeno o átomos de fluor, cloro o bromo o
20 grupos CF₃, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi,
etoxi, n-propoxi, isopropoxi o nitro; y sales de los mismos.

Frecuentemente S será un grupo -(CH₂)_q- donde q es un
número de 0 a 4.

25 En la fórmula (III), lo más adecuado es que p sea 6,
X¹ sea CO, R₂¹ sea metilo o etilo y A¹ sea hidrógeno. Asimis-
mo, adecuadamente W es hidrógeno.

Un tercer subgrupo de compuestos dentro de los compues-
tos de fórmula (I) de interés son los de fórmula (V):

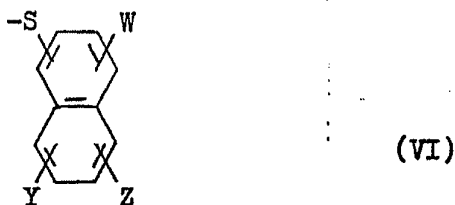
1



5

donde p , R_1^1 , R_2^1 y A^1 son los definidos en la fórmula (II) y R_4^3 es un grupo de fórmula (VI):

10



donde S, W, Y y Z son los definidos en la fórmula (IV); y sus sales.

15

Frecuentemente S será un grupo $-(CH_2)_q-$, donde q es un número de 0 a 4.

En la fórmula (V) preferimos que p sea 6. En el caso más adecuado, X^1 es CO, R_2^1 es metilo o etilo y A^1 es hidrógeno.

20

Los subgrupos de fórmula (II), (III) y (V) comprenden todos ellos compuestos donde R_2^1 es hidrógeno, metilo o etilo. Cuando R_2^1 es fenilo, son compuestos especialmente interesantes de fórmula (I) los compuestos de fórmulas (II), (III) y (V) antes definidos pero donde R_2^1 es fenilo.

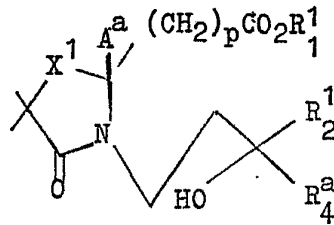
25

Otro grupo de compuestos de interés son los de fórmulas (II), (III) o (V) antes definidos pero donde A^1 es metilo.

30

Un cuarto subgrupo de compuestos de fórmula (I) de interés son los de fórmula (VII):

1

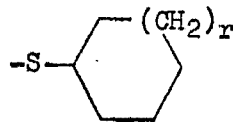


(VII)

5

donde p , X^1 , R_1^1 y R_2^1 son los definidos en la fórmula (II); A^a es hidrógeno o un grupo CO_2R_1^1 o metilo; R_4^a es un grupo de fórmula (VIII):

10



(VIII)

15

donde S es el definido en la fórmula (IV) y r es un número de 0 a 3; y sus sales.

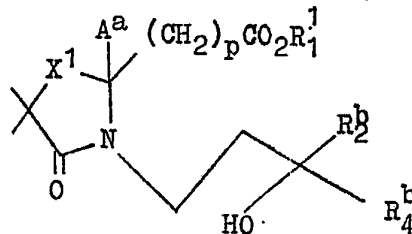
Frecuentemente S es un grupo $-(\text{CH}_2)_q$ donde q es un número de 0 a 6.

20

En la fórmula (VII) preferimos que p sea 6. Más adecuadamente, X^1 es CO , R_2^1 es metilo o etilo y A^a es hidrógeno o metilo.

Un quinto subgrupo de compuestos de fórmula (I) de interés son los de fórmula (IX):

25



(IX)

30

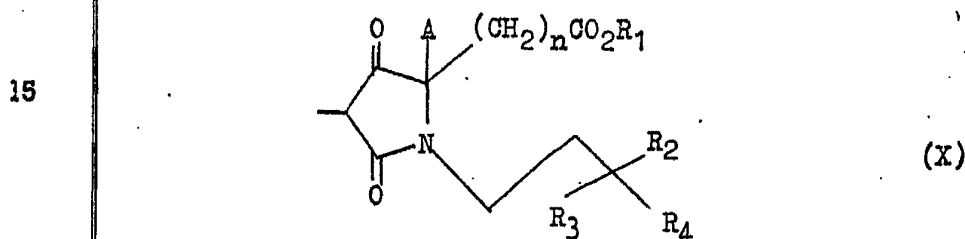
donde p , X^1 , R^1 y A^a son los definidos en la fórmula (VII); R_2^b y R_4^b son independientemente alquilo C_{5-9} o grupos de fór-

1 mula (IV), (VI) u (VIII) antes definidos; o R_2^b y R_4^b junto
con el átomo de carbono al que están unidos representan un
grupo cicloalquilo C_{5-8} ; y sales de los mismos.

5 En la fórmula (IX) preferimos que p sea 6. Más adecuada-
mente, X^1 es CO y A^a es hidrógeno o metilo.

Los compuestos definidos en los subgrupos anteriores,
pero donde X^1 es un grupo CO protegido, son también especial-
mente útiles.

10 La invención también proporciona un procedimiento para
la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde A es hi-
drógeno o CO_2B , cuyo procedimiento consiste en metilar un
compuesto de fórmula (X):



20 donde n, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos en la fórmula (I)
y A es hidrógeno o CO_2B , para dar un compuesto de fórmula (I)
donde X es CO; y después, si se desea, proteger X o convertir
X en el compuesto así formado en CROH por reducción cuando
R es hidrógeno o por reacción con un reactivo alquílico
25 C_{1-4} de Grignard o un complejo alquil(C_{1-4})metálico cuando
R es alquilo C_{1-4} y después opcionalmente proteger el radical
hidroxi del CROH.

30 La metilación se lleva a cabo convenientemente haciendo
reaccionar el compuesto elegido de fórmula (X) con una base
fuerte y una fuente de iones CH_3^+ en un disolvente inerte.
Las bases fuertes adecuadas son el hidruro sódico, las fuen-

1 tes adecuadas de iones CH_3^+ son los haluros de metilo tal
como yoduro de metilo y los disolventes inertes adecuados
son el benceno y similares.

5 La invención también proporciona un procedimiento para
la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde A es me-
tilo, cuyo procedimiento consiste en metilar un compuesto de
fórmula (I) donde X es CO y A es hidrógeno y después, si se
desea, proteger X o convertir X en el compuesto así formado
10 en CROH por reducción cuando R es hidrógeno o por reacción
con un reactivo alquílico C_{1-4} de Grignard o un complejo
alquil(C_{1-4}) metálico cuando R es alquilo C_{1-4} y después op-
cionalmente proteger el radical hidroxilo del CROH.

15 La metilación se lleva a cabo adecuadamente como en el
caso del compuesto de fórmula (X) antes descrito, pero en un
disolvente más polar como dimetilformamida.

20 Después de esta reacción, R_1 puede modificarse por reac-
ciones convencionales de desesterificación y/o esterifica-
ción. Análogamente, los radicales hidroxilo protegidos del
CROH y de R_3 pueden ser desprotegidos por métodos convencio-
nales. Por ejemplo, cuando R_3 es un grupo benciloxi, el gru-
po bencilo puede ser fácilmente separado por hidrogenólisis.
Así, puede verse que los compuestos "hidroxilo protegidos" de
fórmula (I) son útiles intermedios en la preparación de los
correspondientes compuestos "hidroxilo libres" de fórmula (I).

25 La conversión de un compuesto de fórmula (I) donde X es
CO en el correspondiente compuesto donde X es CO protegido
puede efectuarse en condiciones convencionales de reacción,
por ejemplo, para las reacciones de adición de carbonilo y
condensación.

30 La conversión de un compuesto de fórmula (I) donde X

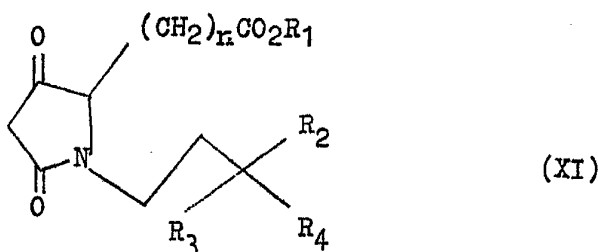
1 es CO en el correspondiente compuesto donde X es CHOH puede llevarse a cabo por métodos convencionales de reducción de una cetona a un alcohol, por ejemplo por reducción con boro-hidruro sódico.

5 La conversión de un compuesto de fórmula (I) donde X es CO al correspondiente compuesto donde X es CROH, donde R es alquilo C₁₋₄, puede llevarse a cabo por reacciones convencionales de Grignard o alquilmetálicas (adecuadamente alquil-litio).

10 Cuando R₁ es hidrógeno, las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de forma convencional, por ejemplo por reacción del compuesto seleccionado de fórmula (I) con la base requerida.

15 La preparación de los compuestos intermedios para uso en la preparación de los compuestos de fórmula (I) será descrita ahora.

20 Cuando A es hidrógeno en el compuesto de fórmula (X), este compuesto de fórmula (X) puede prepararse por monometilación de un compuesto de fórmula (XI):



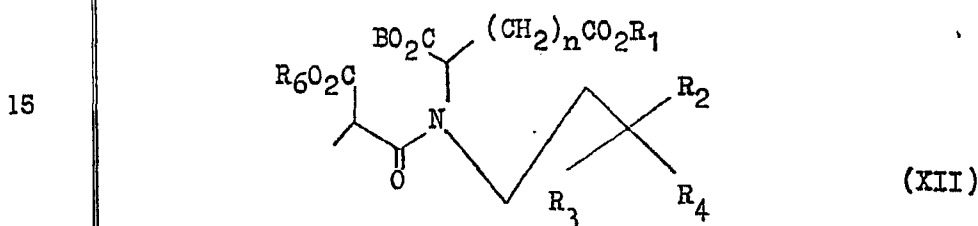
25

30 donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos en la fórmula (X). Esta monometilación puede efectuarse por métodos convencionales como los descritos antes para la monometilación de un compuesto de fórmula (X). Después de la monometilación, fre-

1 cuentemente será necesario separar el compuesto monometílico
co deseado de fórmula (X) de los subproductos formados en la
reacción y esto puede hacerse de forma convencional.

5 Sin embargo, normalmente se prefiere generar el compues-
to requerido de fórmula (I) donde A es hidrógeno o metilo di-
rectamente a partir del correspondiente compuesto de fórmu-
la (XI) por reacción de este compuesto de fórmula (XI) con un
exceso de agente metilante en condiciones apropiadas.

10 Cuando A es un grupo CO_2B como el definido en el com-
puesto de fórmula (X), entonces este compuesto de fórmula
(X) puede prepararse por un procedimiento que consiste en
ciclar un compuesto de fórmula (XII):

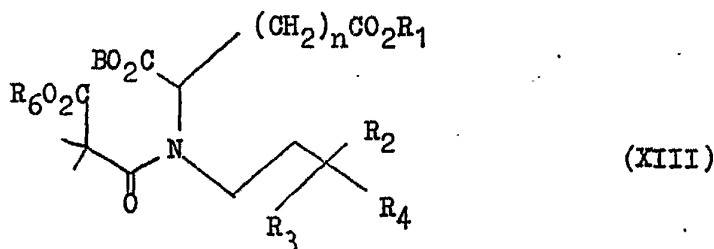


20 donde n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y CO_2B son los definidos en la fór-
mula (I) y R_6 es un grupo C_{1-12} tal que CO_2R_6 es un grupo
éster.

25 En el caso más adecuado, R_6 es un grupo alquilo C_{1-4} ,
un grupo bencilo o similar y los grupos R_6 , B y R_1 son los
mismos grupos alquilo C_{1-4} , tal como metilo o etilo. En ge-
neral, la reacción de ciclación tiene lugar en un disolvente
orgánico seco, empleando una base fuerte como hidruro sódico
o etóxido sódico (u otro grupo OR_6^- u OB^-) para producir
la abstracción inicial del protón del grupo metino. Se ha
30 encontrado que se obtienen buenos resultados con etóxido sódico
en benceno o con t-butoxido potásico en tolueno, bence-

1 no o hexametilfosforamida. Frecuentemente, en esta reacción
de ciclación, se obtiene una mezcla de productos y el com-
puesto requerido de fórmula (X) donde A es CO_2B será separa-
do de los mismos por métodos convencionales.

5 Los compuestos de fórmula (I) donde A es CO_2B también
pueden prepararse directamente por un procedimiento que con-
siste en ciclar un compuesto de fórmula (XIII):



15 donde n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , CO_2B y CO_2R_6 son los definidos en
la fórmula (XII), para dar un compuesto de fórmula (I)
donde X es CO y después, si se desea, proteger X o convertir
X en el compuesto así formado en CROH por reducción cuando
R es hidrógeno o por reacción con un reactivo alquílico
 C_{1-4} de Grignard o un complejo alquil(C_{1-4}) metálico cuando
20 R es alquilo C_{1-4} y después opcionalmente proteger el radi-
cal hidroxil del CROH.

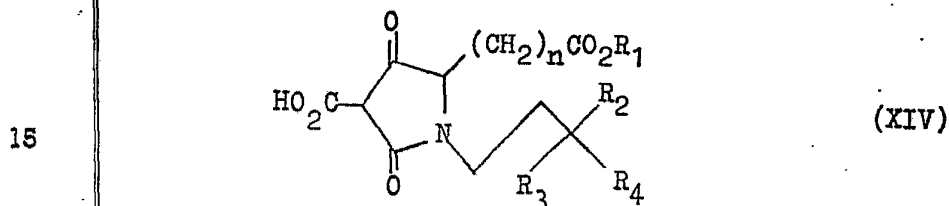
25 La ciclación se realiza como se ha descrito para la ci-
clación de un compuesto de fórmula (XII), con la diferencia
de que el compuesto requerido de fórmula (I) formado en la
reacción de ciclación es normalmente el único producto prin-
cipal de la reacción. Para esta reacción, frecuentemente se
prefiere preparar compuestos de fórmula (I) donde A es CO_2B
por este procedimiento de ciclación en lugar de por el pro-
cedimiento de ciclación/metilación antes descrito.

30 Después de que el compuesto de fórmula (XIII) ha sido

1 ciclado, se realizan las etapas opcionales para modificar X
en el compuesto resultante de fórmula (I), en la fórmula an-
tes descrita en esta memoria en relación con la monometila-
ción del compuesto (X).

5 Los compuestos de fórmulas (X), (XI), (XII) y (XIII)
son intermediarios útiles en la preparación de compuestos de
fórmula (I) y como tales constituyen un aspecto importante
de esta invención.

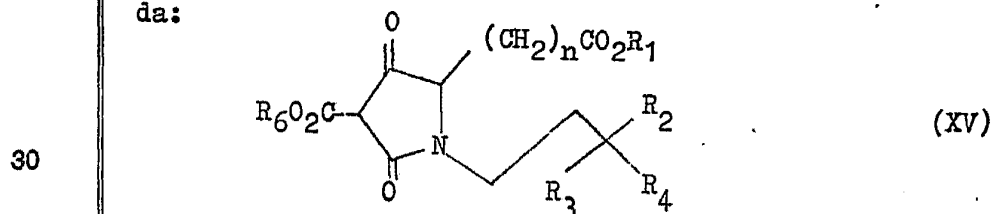
10 El compuesto de fórmula (XI) puede ser preparado por
un procedimiento que consiste en descarboxilar un compues-
to de fórmula (XIV):



donde n, R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos en la fórmula (I).

20 La reacción de descarboxilación puede realizarse en con-
diciones básicas, ácidas o neutras, de forma convencional.
Por ejemplo, la reacción puede efectuarse convenientemente
calentando el compuesto seleccionado de fórmula (XIV) en un
disolvente adecuado como tolueno o xileno.

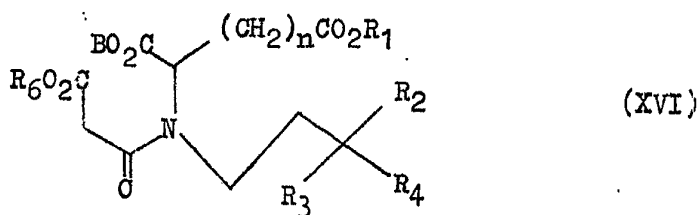
25 Sin embargo, frecuentemente conviene generar el compues-
to de fórmula (XI) directamente a partir de un éster de fór-
mula (XV) y con frecuencia de hecho esta es la vía preferi-
da:



1 donde CO_2R_6 es un grupo éster convencional como el definido
anteriormente. En este caso, R_6 es preferiblemente un grupo
bencilo o un grupo alquilo C_{1-4} como metilo, etilo o simila-
res. Se ha encontrado que con frecuencia es suficiente pro-
ducir la desesterificación y la descarboxilación subsiguien-
te en el compuesto elegido de fórmula (XV) simplemente dejan-
do en reposo el compuesto de fórmula (XV) en un disolvente
inerte, por ejemplo durante la noche. De otra forma, la de-
sesterificación y la descarboxilación deseadas del compues-
to elegido (XV) pueden realizarse por tratamiento con dihi-
drato de yoduro de litio y colidina en disolventes anhidros,
por ejemplo, o calentando el compuesto elegido sólo o prefe-
riblemente en un disolvente de alto punto de ebullición como
tolueno o xileno.

15 Se observará que los compuestos de fórmulas (XIV) y (XV)
son útiles intermediarios y como tales constituyen un aspek-
to útil de esta invención.

Los compuestos de fórmula (XV) pueden ser preparados
por un procedimiento que consiste en cerrar el anillo en un
compuesto de fórmula (XVI):



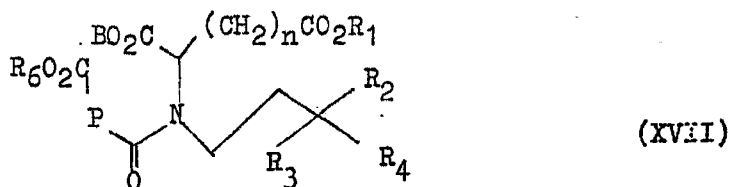
25 de forma análoga al cierre del anillo de un compuesto de fór-
mula (XIII) ya descrito anteriormente.

30 El compuesto de fórmula (XVI) de nuevo es un útil inter-
medio y como tal forma parte de la invención.

1 En los procedimientos antes descritos, el grupo CO_2R_1
en los compuestos intermedios apropiados representa normal-
mente un grupo éster y si se necesitan los ácidos de fórmu-
la (I) (donde R_1 es hidrógeno), se obtienen por desesterifi-
5 cación del correspondiente compuesto de fórmula (I) donde
 CO_2R_1 es un grupo éster. Habitualmente el grupo CO_2B en los
compuestos intermedios será el mismo grupo éster que en
 CO_2R_1 y, por comodidad, el grupo éster CO_2R_6 también será
normalmente el mismo grupo éster que CO_2R_1 . Los grupos éster
10 $\text{CO}_2\text{R}_1/\text{B}/\text{R}_6$ son adecuadamente ésteres alquílicos C_{1-4} , tal
como ésteres metílicos o etílicos.

Se observará que los compuestos intermedios de fórmulas
(XVI), (XII) y (XIII) pueden ser representados por la fór-
mula común (XVII):

15



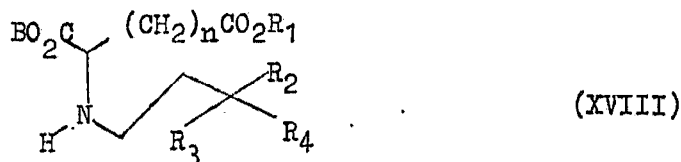
20

donde P es $-\text{CH}_2-$ (para dar los compuestos (XVI)), o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
(para dar los compuestos (XII)) o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ (para dar los
compuestos (XIII)).

25

Estos compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse
por esterificación del correspondiente ácido o por reacción
de un compuesto de fórmula (XVIII):

30



1 con un derivado acilante reactivo de un ácido de fórmula (XIX):



o un éster del mismo.

5 Los derivados acilantes reactivos adecuados son: (a) compuestos de fórmula (XX):

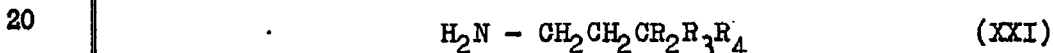


10 donde Z es un grupo fácilmente desplazable como Cl, Br, OSO_2CH_3 , $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{OGO}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_6$ o similares, (b) compuestos de fórmula (XX) donde Z es OH, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida como agente condensante.

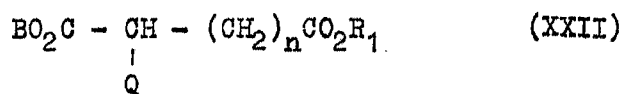
La reacción del compuesto (XVIII) con el compuesto (XIX) o (XX) se produce en condiciones convencionales de acilación.

15 Los nuevos aminoácidos sustituidos (XVIII) son compuestos intermedios muy útiles y constituyen un aspecto importante de esta invención.

Los compuestos (XVIII) pueden prepararse por reacción de una amina de fórmula (XXI):



con un compuesto de fórmula (XXII):



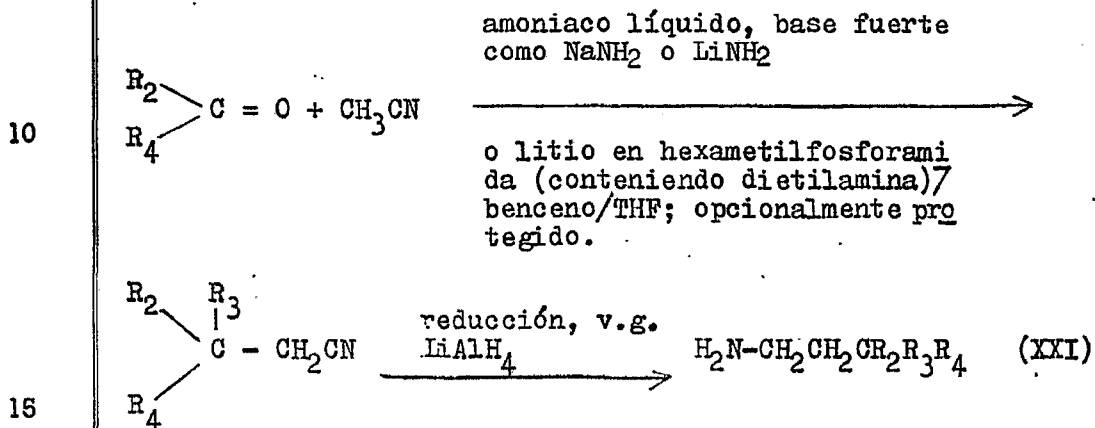
25 donde Q es un grupo fácilmente desplazable por un grupo rico en electrones.

Los grupos Q adecuados son I, Br, Cl, OSO_2CH_3 , $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ y otros grupos convencionales.

30 La reacción de desplazamiento tiene lugar en condiciones de reacción convencionales, por ejemplo en un disolvente alcohólico, en presencia de carbonato sódico anhidro o

1 piridina.

5 Cuando R_2 es hidrógeno o alquilo inferior, entonces la amina (XXI) puede prepararse por métodos convencionales. Sin embargo, cuando R_2 y R_4 son grupos alquilo superior o cíclicos, como los definidos en la fórmula (I), entonces la amina se prepara mejor mediante el siguiente esquema de reacción, o un esquema químicamente análogo:



20 Naturalmente, se observará que los compuestos de fórmula (I) contienen centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. La invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a sus mezclas. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse entre sí por los métodos habituales.

25 Los compuestos de fórmula (I) poseen útil actividad farmacológica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) son activos contra la secreción gástrica, presentan actividad cardiovascular, v.g. actividad antihipertensora, actividad inhibidora de la agregación de plaquetas, afectan al tracto respiratorio, es decir presentan actividad broncodilatadora y también tienen actividad antifertilizante y sobre los músculos lisos.

30 En general, puede decirse que los compuestos de fórmula

1 . la (I) presentan una gama de actividades farmacológicas si-
milar a la presentada por las prostaglandinas naturales, pe-
ro que estas actividades tienen tendencia a ser más bien
más selectivas.

5 Por lo tanto, la invención también proporciona una com-
posición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula
(I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Evidentemente, la formulación de dicha composición far-
macéutica dependerá de la naturaleza de la actividad presen-
10 tada por el compuesto seleccionado de fórmula (I) y de otros
factores tales como preferencia en un campo particular de
terapia por una forma particular de administración.

Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas,
cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos,
15 tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales
estériles.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden
encontrarse en forma de dosis unitaria o pueden contener exci-
pientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo
20 jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o poli-
vinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón
de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes
para tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, poli-
etilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón
25 de patata; o agentes humectantes aceptables como laurilsulfa-
to sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos
conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados
líquidos orales pueden adoptar la forma, por ejemplo, de sus-
pensiones, soluciones y emulsiones acuosas u oleosas, jarabes
30 o elixires o pueden presentarse como producto seco para su

1 reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes
de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos
convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo
sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina,
5 hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato
de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emul-
sionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o
goma arábica; vehículos no acuosos (entre los que pueden en-
contrarse aceites comestibles), por ejemplo aceite de almen-
10 dras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos como gli-
cerina, propilenglicol o alcohol etílico; preservativos, por
ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido
sorbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes
convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también pueden
15 ser incorporados si se desea a un elemento, por ejemplo en
forma de galleta.

Por administración parenteral, se preparan dosis unita-
rias líquidas utilizando el compuesto de fórmula (I) y un
vehículo estéril. El compuesto, de acuerdo con el vehículo
20 y la concentración utilizados, puede ser suspendido o di-
suelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el
compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse
por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla
adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en el
25 vehículo coadyuvantes como anestésicos locales, preservati-
vos y agentes reguladores del pH. Las suspensiones parente-
rales se preparan de forma esencialmente similar a excepción
de que el compuesto está suspendido en el vehículo en lugar
de estar disuelto y la esterilización no puede realizarse
30 por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por

1 exposición a la acción del óxido de etileno antes de suspen-
derlo en el vehículo estéril. Ventajosamente se incluye un
agente tensoactivo humectante en la composición para facili-
tar la distribución uniforme del compuesto.

5 Cuando sea apropiado, las composiciones de esta inven-
ción pueden presentarse en forma de aerosol para administra-
ción oral o como polvo microfino para insuflación.

10 Como es práctica común, las composiciones habitualmente
van acompañadas de instrucciones escritas o impresas para
uso en el tratamiento médico implicado.

15 Se ha encontrado que varios compuestos de fórmula (I)
son potentes inhibidores de la secreción gástrica y por lo
tanto tienen utilidad comercial como agentes contra la úlce-
ra. En el tratamiento de esta naturaleza, la composición que
contiene la fórmula (I) será formulada preferiblemente de
manera que permita la administración oral. Normalmente se
administrará en este tipo de tratamiento de 0,01 a 500 mg/kg
al día, más adecuadamente de 0,1 a 100 mg/kg al día del com-
puesto de fórmula (I) en forma de composición.

20 También varios compuestos de fórmula (I) presentan una
actividad especialmente útil sobre el tracto respiratorio
y por lo tanto encuentran aplicación por ejemplo como bronco-
dilatadores. Normalmente, las composiciones que contienen es-
tos compuestos de fórmula (I) se formulan para administra-
ción en aerosol o por vía oral o como polvo microfino para
insuflación y el tratamiento comprende la administración de
0,001 a 100 mg/kg al día del compuesto en forma de compo-
sición.

25 Naturalmente, se observará que la dosis precisa utiliza-
da en el tratamiento de cualquiera de los trastornos antes
30

1 descritos dependerá del compuesto de fórmula (I) utilizado
y también de otros factores tales como la gravedad del tras-
torno en tratamiento.

5 La invención también proporciona un método de tratamien-
to y/o profilaxis de los trastornos en seres humanos que con-
siste en administrar al paciente una cantidad efectiva de un
compuesto de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los
compuestos de fórmula (I) y sus propiedades farmacológicas.

10

EJEMPLO 1

4,4-Dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-
metil-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona

15

Se lavan con hexano 2,91 g de una dispersión al 80 %
de hidruro sódico, se seca bajo nitrógeno y se suspende en
50 ml de benceno seco. Se añade una solución de 10,0 g de
2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-
pirrolidin-3,5-diona en 60 ml de benceno seco y la mezcla se
agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 ho-
ra.

20

Se calienta la mezcla a 70° y se añade gota a gota una
solución de 37,8 g de yoduro de metilo en 50 ml de benceno
seco. La mezcla se calienta a 70° durante 2 horas.

25

Se enfría la mezcla de reacción y se añaden 3,26 ml de
ácido acético glacial. Se filtra la mezcla y el filtrado se
evapora a vacío para dar un aceite amarillo. El producto se
purifica por cromatografía en columna para dar 4,4dimetil-2-
(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-
pirrolidin-3,5-diona en forma de aceite amarillo (3,49 g,
rendimiento 33 %).

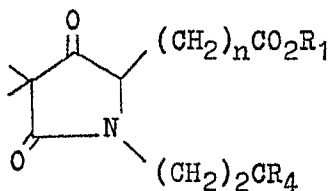
30

Espectro IR: absorciones de carbonilo a 1760 cm⁻¹,

1 1730 cm^{-1} y 1680 cm^{-1} , absorción ancha de OH a 3450 cm^{-1} .

Los compuestos indicados en la Tabla I se preparan de forma similar:

TABLA I



10

Compuesto	n	R ₁	R ₂	R ₃
1	6	CH ₃	CH ₃	CH ₃ H ₁₃
2	6	C ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅
3	5	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₁₃
4	6	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₈ H ₁₇
5	6	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₄ H ₉
6	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃
7	6	C ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅
8	6	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₆ H ₁₃
9	6	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₅ H ₁₁
10	6	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₇ H ₁₅
11	6	C(CH ₃) ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃
12	6	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
13	6	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅
14	6	C ₂ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃)C ₆ H ₅
15	6	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁
16	6	C ₂ H ₅	CH ₃	(CH ₂) ₃

30

En cada caso, el espectro IR presenta absorciones de carbonilo a 1760 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} y 1680 cm^{-1} y una absorción

1 ancha de OH a 3400-3500 cm^{-1} .

EJEMPLO 2

4,4-Dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-3-hidroxi-1-(3"-
hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidin-5-ona

5 Se añaden poco a poco 125 mg de borohidruro sódico a una solución de 980 mg de 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-pirrolidin-3,5-diona en 25 ml de etanol seco. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas.

10 Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se recoge en éter. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico muy diluido y con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar un aceite incoloro. El producto se purifica por cromatografía en columna para dar
15 559 mg (rendimiento 57 %) de 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-3-hidroxi-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidin-5-ona en forma de aceite incoloro.

Espectro IR: absorción de carbonilo a 1735 cm^{-1} y 1665 cm^{-1} , absorción de OH ancho intensa a 3450 cm^{-1} .

20 De forma similar se prepara 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-3-hidroxi-(3"-hidroxi-3"-etil-n-nonil)pirrolidin-5-ona.

Espectro IR: absorción de carbonilo a 1720 cm^{-1} y 1660 cm^{-1} , absorción de OH ancha a 3450 cm^{-1} .

EJEMPLO 3

2-(6'-Carboxi-n-hexil)-4,4-dimetil-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-
nonil)-pirrolidin-3,5-diona

30 Se añaden 6,0 ml de una solución al 10 % de carbonato potásico a una solución de 900 mg de 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirroli-

1 din-3,5-diona en 20 ml de etanol. La mezcla se calienta suavemente a reflujo durante 24 horas.

5 Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se recoge en agua. La solución acuosa se extrae con éter y se acidula con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida se extrae con éter y esta solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar un aceite incoloro. El producto se purifica por cromatografía en columna para dar 586 mg (rendimiento 70 %) de 2-(6'-carboxi-n-hexil)-4,4-dimetil-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-
10 pirrolidin-3,5-diona en forma de aceite incoloro.

Espectro IR: absorción de carbonilo a 1760 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} y 1670 cm^{-1} , absorción ancha de OH alrededor de 3400 cm^{-1} .

15

EJEMPLO 4

2-(N-3'-benciloxi-n-nonil)aminoazelato de dietilo

20 Se añaden gota a gota una solución de 114 g de 2-bromo-azelato de dietilo en 200 ml de etanol seco a una solución a reflujo de 80 g de 3-benciloxi-n-nonilamina en 500 ml de etanol seco conteniendo una suspensión de 41 g de carbonato sódico anhidro. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas.

25 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se recoge en 500 ml de éter y la solución etérea se lava con salmuera saturada hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 164 g de 2-(N-3'-benciloxi-n-nonil)aminoazelato de
30 dietilo en forma de aceite amarillo.

Análisis para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_5$:

1 Calculado : C, 70,84; H, 10,04; N, 2,85
 Encontrado: C, 71,20; H, 10,14; N, 2,74 %

EJEMPLO 5

5 2- N-(3'-benciloxi-n-nonil)-N-(2",2"-dimetil-etoxicarbonil-
 acetil) aminoazelato de dietilo

 Se añaden gota a gota 2,35 ml de cloruro de tionilo a
una solución de 4,71 g de 2,2-dimetilmalonato de monoetilo
en 40 ml de benceno seco y la mezcla se calienta a reflujo
durante 2 horas. La solución resultante de cloruro de 2-eto-
10 xicarbonil-2,2-dimetil-etanoilo se agrega gota a gota a una
solución de 7,05 g de 2-(N-3'-benciloxi-n-nonil)aminoazela-
to de dietilo en 40 ml de benceno seco conteniendo una sus-
pensión de 18 g de carbonato sódico anhidro. La mezcla se
calienta a reflujo durante la noche con agitación.

15 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora
a vacío. El residuo se recoge en éter y la solución etérea
se lava con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato sódico
y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a va-
cío para dar un aceite pardo. El producto se purifica por
20 cromatografía en columna para dar 4,37 g (rendimiento 48 %)
de 2-{N-(3'-benciloxi-n-nonil-N-(2",2"-dimetil-etoxicarbonil-
acetil)}-aminoazelato de dietilo en forma de aceite amari-
llo.

25 Espectro IR: absorciones de carbonilo a 1720 cm^{-1} , y
 1640 cm^{-1} .

 Espectro RMN: singlete de 5 protones a $2,74\tau$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$),
singlete de 2 protones a $5,53\tau$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), cuartetes de
2 protones a $5,87\tau$ y $5,92\tau$, $J = 12\text{ cps}$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

30

1

EJEMPLO 6

N-(3'-Benciloxi-n-nonil)-4,4-dimetil-2-etoxicarbonil-2-(6''-etoxicarbonil-n-hexil)pirrolidin-3,5-diona

5

Se añaden poco a poco, a lo largo de un periodo de 1 hora, 445 mg de t-butóxido potásico a una solución a reflujo de 2,3 g de 2-{N-(3'-benciloxi-n-nonil)-N-(2'',2''-dimetil-etoxicarbonilacetil)}-aminoazolato de dietilo en 45 ml de tolueno seco. La mezcla se calienta a reflujo con agitación bajo nitrógeno durante 45 minutos más.

10

Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se recoge en éter. La solución etérea se lava con ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar 1,38 g de un aceite amarillo.

15

El producto crudo se combina con el procedente de un experimento similar (2,13 g en total) y se purifica por cromatografía en columna para dar 1,03 g de N-(3'-benciloxi-n-nonil)-4,4-dimetil-2-etoxicarbonil-2-(6''-etoxicarbonil-n-hexil)pirrolidin-3,5-diona en forma de aceite casi incoloro.

20

Espectro IR: absorciones de carbonilo a 1760 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} y 1690 cm^{-1} .

EJEMPLO 7

4,4-Dimetil-2-etoxicarbonil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-N-(3''-hidroxi-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona

25

Se añaden 220 mg de paladio al 10 % en carbón a una solución de 450 mg de N-(3'-benciloxi-n-nonil)-4,4-dimetil-2-etoxicarbonil-2-(6''-etoxicarbonil-n-hexil)pirrolidin-3,5-diona en 50 ml de etanol. La mezcla se hidrogena a 50 psi ($3,5\text{ kg/cm}^2$) y 50° durante la noche.

30

1 Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora a vacío para dar 390 mg de aceite incoloro.

5 El producto crudo se combina con el de un experimento similar dando 799 mg en total. Por cromatografía en columna de este material se obtienen los dos diastereoisómeros de 4,4-dimetil-2-etoxicarbonil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-N-(3"-hidroxi-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona que se separan en gran parte como aceites de color amarillo pálido (350 mg y 235 mg respectivamente).

10 Ambos diastereoisómeros dan absorciones de carbonilo a 1760 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} y 1685 cm^{-1} y una absorción ancha de OH alrededor de 3400 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 8

15 1-(3'-Hidroxi-3'-metil-n-nonil)-2-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)-2,4,4-trimetil-pirrolidin-3,5-diona

20 Una solución de 2,1 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-2-(6"-metoxicarbonil-n-hexil)pirrolidin-3,5-diona en 10 ml de dimetilformamida seca se añade a una suspensión de 640 mg de hidruro sódico (dispersión al 80 %) en 10 ml de benceno seco y 10 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante 2 horas bajo nitrógeno a la temperatura ambiente.

25 Se añade gota a gota una solución de 5 g de yoduro de metilo en 5 ml de dimetilformamida seca y se continúa agitando durante 2 horas. Se añaden 5 g de yoduro de metilo y la mezcla se agita durante 1 hora más.

30 Se añaden algunas gotas de ácido acético glacial y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se recoge en éter y la solución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar un aceite amarillo. El producto se purifica por cromatografía en columna para dar

1 453 mg (rendimiento 20 %) de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-nonil)-
2-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)-2,4,4-trimetil-pirrolidin-3,5-
diona en forma de aceite amarillo.

Análisis para $C_{25}H_{45}NO_5$:

5 Calculado : C, 68,30; H, 10,32; N, 3,19

Encontrado: C, 67,95; H, 10,07; N, 3,30 %

EJEMPLO 9

2-(6'-Carboxi-n-hexil)-1-(3''-hidroxi-3''-metil-n-nonil)-2,4,4-
trimetil-pirrolidin-3,5-diona

10 Se añaden 10 ml de una solución al 10 % de carbonato po-
tásico a una solución de 1,35 g de 1-(3'-hidroxi-3'-metil-n-
nonil)-2-(6''-metoxicarbonil-n-hexil)-2,4,4-trimetil-pirro-
lidin-3,5-diona en 25 ml de etanol. La mezcla se calienta a
reflujo suavemente durante 24 horas.

15 Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se reco-
ge en agua. La solución acuosa se extrae con éter y se aci-
dula con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida se
extrae con éter y esta solución etérea se lava con agua, se
seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar
20 un aceite espeso de color amarillo pálido. El producto se
purifica por cromatografía en columna dando 646 mg (rendi-
miento 51 %) de 2-(6'-carboxi-n-hexil)-1-(3''-hidroxi-3''-me-
til-n-nonil)-2,4,4-trimetil-pirrolidin-3,5-diona en forma de
aceite incoloro.

25 Espectro IR: absorciones de carbonilo a 1760 cm^{-1} ,
 1720 cm^{-1} y 1665 cm^{-1} , absorción ancha de OH alrededor de
 3400 cm^{-1} .

30

1

DATOS FARMACOLOGICOS

Actividad antisecretora

5

La actividad antisecretora de los compuestos fue determinada por su inhibición de la secreción de ácidos gástricos estimulada por la pentagastrina en la preparación de estómago de rata perfundido (preparación de Ghosh y Schild).

La 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona inhibía la secreción de ácido a 500 µg/kg por vía intravenosa.

10

Actividad broncodilatadora

Se determinó en los compuestos la capacidad de inhibición de la broncoconstricción inducida por la 5-hidroxi-triptamina en cobayas anestesiadas con respiración artificial (preparación de Konzett-Rossler).

15

La 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona inhibía la broncoconstricción con una CI_{50} de aproximadamente 10 µg/kg, por vía intravenosa.

20

Se estudió en los compuestos su capacidad de protección de los cobayas conscientes de un ataque por histamina administrada con aerosol. Los compuestos se administraron 30 minutos antes de atacar a los animales con un aerosol continuo de histamina.

25

La 2-(6'-carboxi-n-hexil)-4,4-dimetil-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidin-3,5-diona prolongaba significativamente el tiempo necesario para desencadenar una tos preconvulsiva en los animales experimentales en comparación con los animales de control, cuando se administró por vía intraperitoneal a una dosis de 2,5 mg/kg o por vía oral a una dosis de 10 mg/kg.

30

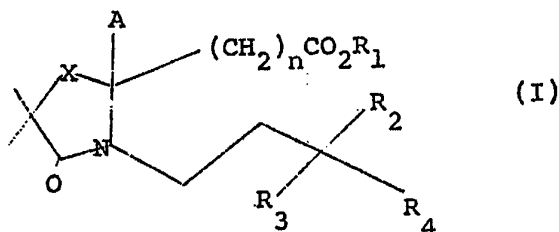
1 Toxicidad

No se observó ningún síntoma tóxico cuando la 4,4-dimetil-2-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-1-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)pirrolidín-3,5-diona fué administrada a dosis de hasta 900 mg/kg por vía subcutánea a ratones.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 3,5-diona-4,4-dimetil pirrolidina de fórmula (I)



15

donde

n es un número de 4 a 8;

X es CO, CO protegido o CROH donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y donde el radical OH puede estar protegido;

20

R₁ es hidrógeno, o CO₂R₁ representa un grupo ester en el que el radical R₁ contiene de 1 a 12 átomos de carbono; R₃ es hidróxi o hidroxil protegido;

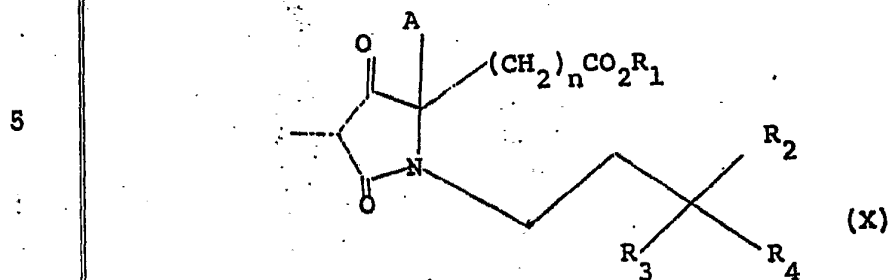
25

R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₉, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquil (C₅₋₈) alquilo(C₁₋₆), fenilo, fenil-alquilo C₁₋₆), naftilo, naftil-alquilo (C₁₋₆), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o nitro; o bien R₂ y R₄ junto con el átomo de carbono al que están unidos representan cicloalquilo C₅₋₈; A es hidrógeno o metilo; o una sal del mismo, -

30

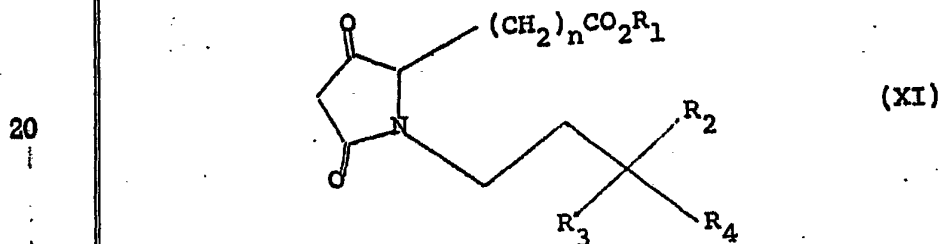
MC

1 cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en metilar un compuesto de fórmula (X):



10 donde todos los símbolos tienen el mismo significado que el dado anteriormente y donde A es hidrógeno, por reacción con una base fuerte de iones CH_3^- en presencia de una base disolvente inerte y posteriormente si se desea, transformar el radical X del compuesto así obtenido en uno de los radicales definidos previamente.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula X se prepara in situ mediante la metilación de un compuesto de fórmula (XI):



donde

n, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen en la reivindicación 1.

25 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, pero donde X es CO, o CROH donde R es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y donde el radical OH puede ser protegida; R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo; R_4 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , naftilo, naftil-alquilo C_{1-4} , donde cualquiera de

1 los radicales fenilo o naftilo puede ser sustituido por uno
o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alco-
xi C₁₋₆ o nitro; y A es hidrógeno o una sal del mismo.

5 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3
adaptado para la preparación de un compuesto donde n es 6.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 o
4, adaptado para la preparación de un compuesto donde X es
CO, CO protegido, CHOH o C(CH₃)OH.

10 6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 5, adaptado para la preparación de un compues-
to donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 6, adaptado para la preparación de un compues-
to donde R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o fenilo.

15 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 7, adaptado para la preparación de un compues-
to donde R₃ es hidróxi.

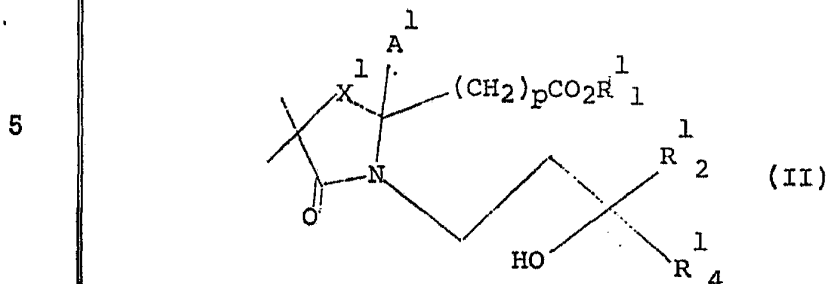
9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 8, adaptado para la preparación de un compues-
to donde R₄ es un grupo alquilo C₄₋₉.

20 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 9, adaptado para la preparación de un compues-
to donde R₄ es fenilo o un grupo fenil-alquilo C₁₋₆ en el -
que cualquiera de los radicales fenilo puede ser sustituido
25 por un grupo halogeno, trifluormetilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi
C₁₋₆ o nitro.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1, 2 y 4 a 10 adaptado para la preparación de un
compuesto donde A es hidrógeno.

30 12. Un procedimiento según la reivindicación 1, o 2,

1 adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula -
(II):



donde

p es 6 u 8

10 X^1 es CO, CHOH o $C(CH_3)OH$;

R_1^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_2^1 es hidrógeno, metilo o etilo;

R_4^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-9} ; y

15 A^1 es hidrógeno; o una sal del mismo.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, adaptado para la preparación de un compuesto donde p es 6.

14. Un procedimiento según la reivindicación 12 o 13, adaptado para la preparación de un compuesto donde X^1 es -CO.

20 15. Un procedimiento según la reivindicación 12, 13 o 14, adaptado para la preparación de un compuesto donde R_2^1 es metilo.

25 16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, adaptado para la preparación de un compuesto donde R_4^1 es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

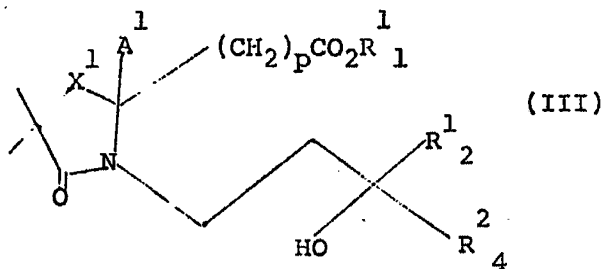
17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, adaptado para la preparación de un compuesto donde R_4^1 es n-hexilo.

30 18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindi

MGE

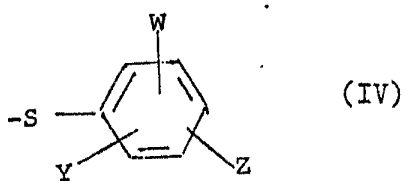
1 caciones 12 a 17, adaptado para la preparación de un com-
puesto donde R^1_4 es un grupo $CH(CH_3)_2R^1_5$ o $C(CH_3)_2R^1_5$ don-
de R^1_5 es n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

5 19. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,
adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula -
(III):



donde:

15 p, X^1, R^1_1, R^1_2 y A^1 son como se definen en la reivindicación
12; y R^2_4 es un grupo de fórmula (IV):



25 donde S es un enlace, o un grupo alquileo C_{1-6} que puede
ser de cadena lineal o ramificada por uno o dos grupos me-
tilo en los mismos o diferentes átomos de carbono; y W, Y y
Z son cada uno átomos de hidrógeno, cloro, o bromo, o gru-
pos CF_3 , metilo, etilo, n, o iso-propilo, metoxi, etoxi, -
n- o iso-propxi o nitro; o una sal del mismo.

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, adap-
tado para la preparación de un compuesto donde p es 6.

21. Un procedimiento según la reivindicación 19 o 20,
adaptado para la preparación de un compuesto donde X^1 es -
CO.

30 22. Un procedimiento según la reivindicación 19, 20

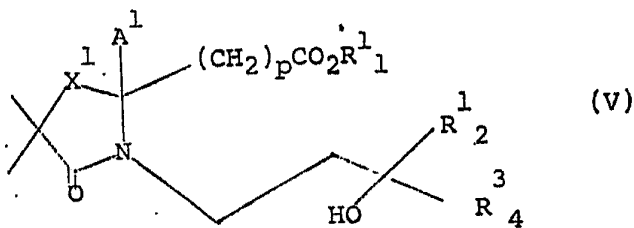
amg

1 o 21 adaptado para la preparación de un compuesto donde R_2^1 es metilo.

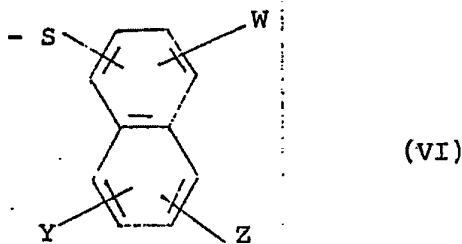
23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, adaptado para la preparación de un compuesto donde W e Y son hidrógeno.

24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, adaptado para la preparación de un compuesto donde S es un grupo $-(CH_2)_q-$ donde q es 0 a 4.

25. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula (V):



15 donde p, R_1^1 y A^1 son como se definen en la reivindicación 12 y R_4^3 es un grupo de fórmula (VI):



20 donde S, W, Y y Z son como se definieron en la reivindicación 19, o una sal del mismo.

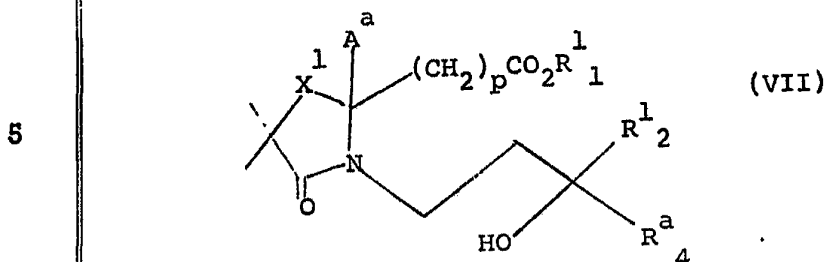
25 26. Un procedimiento según la reivindicación 25, adaptado para la preparación de un compuesto donde S es un grupo $-(CH_2)_q-$ donde q es 0 a 4.

27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26, pero adaptado para la preparación de un compuesto donde A^1 se define como un grupo metilo.

30 28. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, -

mg

1 adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula -
(VII)



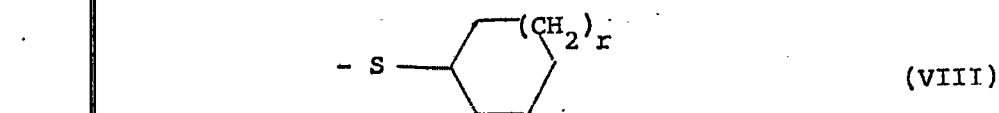
donde:

p, X¹, R¹₁ y R¹₂ son como se definieron en la reivindicación

10 12;

A^a es hidrógeno o metilo;

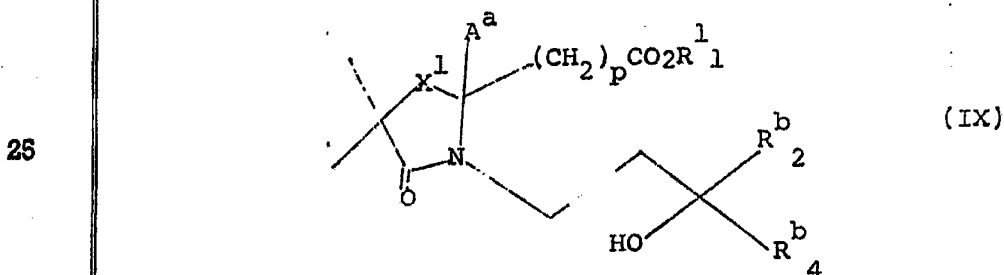
R^a₄ es un grupo de fórmula (VIII):



18 donde S es como se definió en la reivindicación 19 y r es 0 a 3; o una sal del mismo.

20 29. Un procedimiento según la reivindicación 23, adaptado para la preparación de un compuesto donde S es un grupo -(CH₂)_q - donde q es 0 a 6.

30 30. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, adaptado para la preparación de un compuesto de fórmula (IX):



donde:

p, X¹, R¹ y A^a son como se definieron en la reivindicación -
28; R^b₂ y R^b₄ son independientemente alquilo C₅₋₉ o grupos de fórmula (IV), (VI) o (VIII) según se definió en las rei-

30
m/e

1 vindicaciones 19, 25 y 28 respectivamente; o R_2^b y R_4^b conjun-
tamente con el átomo de carbono al cual están unidos, repre-
sentan cicloalquilo C_{5-8} ; o una sal del mismo.

5 31. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 12 a 30, pero adaptado para la preparación de un
compuesto donde X_1 se define como un grupo carbonilo prote-
gido.

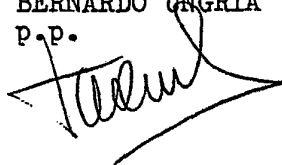
10 32. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN -
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE -
3,5-DIONA-4,4-DIMETIL-PIRROLIDINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta y dos pá-
ginas mecanografiadas.

15

Madrid, 22 de Octubre de 1.976

BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30

