

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

5 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	458421
FECHA DE PRESENTACION	

10 A 1

F.P. 5.VIII.78

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4303/75	31 de enero de 1975	INGLATERRA

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

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 6-ARIL-PIRROL/1,2-a/IMI-DAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres.

72 INVENTOR (ES)

ANDREW SHAW.

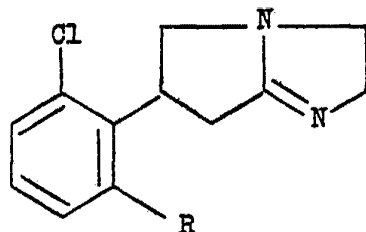
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

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

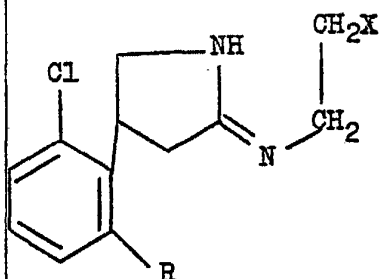
5



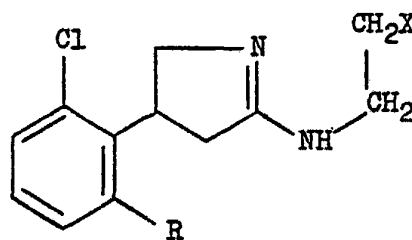
10

en donde R es fluor ó cloro; y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende ciclizar un compuesto de fórmula:

15



6



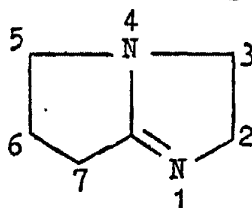
20

en donde R se define como anteriormente y X es un átomo de halógeno o un radical sulfoxilo, tras lo cual el producto en forma de la base libre se puede reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácido.

25

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

30



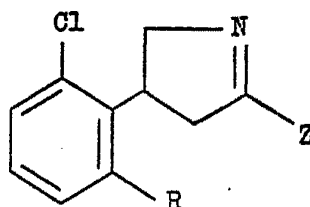
El compuesto existirá por lo tanto en una forma racémica y en un par de formas ópticamente activas. Debe quedar entendido que el invento incluye la forma racémica y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad anti-hipertensora, constituyendo una cuestión de conocimiento general la forma en que puede separarse el compuesto racémico en sus formas ópticamente activas y la manera en que la actividad anti-hipertensora de cualquier forma particular pueda ser medida.

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

Un valor apropiado para X es el átomo de cloro, bromo o yodo, o el radical metanosulfonilo o tolueno-p-sulfonilo.

La reacción de la invención se efectúa preferiblemente bajo condiciones básicas, por ejemplo en presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

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



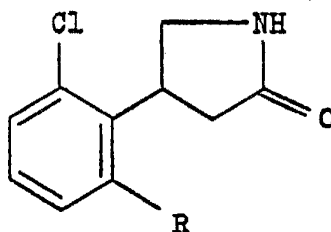
en la cual R tiene el significado anteriormente expresado y en donde Z significa un átomo de halógeno o un radical alcoxilo, tal como el radical etoxilo o metiltio, con un compuesto de la fórmula:

5



en donde X tiene el significado anteriormente expresado, y el derivado de pirrolina en sí mismo puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Z-H, en donde Z tiene el significado anteriormente expresado, bajo condiciones acídicas, con un derivado de pirrolidinona de la fórmula:

10



15

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

20

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

25

Tal como se expresara anteriormente, estos compuestos poseen actividad antihipertensora. Esto puede demostrarse por su efecto, luego de administración oral o intravenosa, en la reducción de la presión sanguínea en perros o ratas hipertensivos renales, siendo éstas las preparaciones convencionales

30

de ensayo en animales para la medición de actividad antihipertensora. El compuesto es también efectivo en la reducción de la presión sanguínea en un perro cuando se lo administra directamente en el ventrículo lateral del cerebro del perro. A una dosis del compuesto que produce una reducción efectiva de la presión sanguínea en un perro o una rata, no se hacen aparentes síntomas de toxicidad.

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

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

Actividad antihipertensora

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

Actividad sedante

a) Agilidad

Se dosan oralmente grupos de 6 ratones con el com-

5 puesto bajo ensayo y al cabo de 1 hora se trata de permitir a cada ratón que se mantenga durante 20 seg sobre una varilla de 40 centímetros de largo y 1 centímetro de diámetro, colocándose cada ratón por lo menos en una distancia de una cola respecto al extremo de la varilla. Se permiten 4 intentos para cada ratón y se registra el número de intentos exitosos. El tanteo máximo para el grupo resulta por lo tanto 24. Se considera que un compuesto es activo si el registro es inferior o igual a 13. Los animales se dosan en cantidades de 0,1, 0,3, 1,0, 10 y 30 mg por kilo de peso corporal y se registra la dosis activa mínima.

b) Actividad locomotriz

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

R	Reducción de la presión sanguínea (mm.Hg) a dosis de		Dosis sedantes activas mínimas (mg/Kg)	
	10 μ g/kg	30 μ g/Kg	Agilidad	Actividad locomotriz
cloro	28	58	3	1
fluor	30	35	30	3

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

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

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

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

-adrenérgicos, tales como el propanolol.

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

10 Las formas preferidas para el dosaje oral son las tabletas o cápsulas conteniendo entre 0,1 mg y 1,0 mg de ingrediente activo. Las formas para el dosaje intravenoso preferidas son soluciones acuosas estériles de estos compuestos o una sal de adición de ácido no tóxica de los mismos conteniendo entre 0,05 % y 0,1 % p/v del ingrediente activo.

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

EJEMPLO 1

20 Una solución de 1,8 g de hidrobromuro de 2-beta-bromoetilimino-4-(2,6-diclorofenil)pirrolidina en 50 ml de agua se agrega por gotas a temperatura de laboratorio, a una solución agitada de 1,38 g de carbonato de potasio en 50 ml de agua y la mezcla se agita durante 15 minutos luego de haberse completado la adición, y luego se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se secan y se evaporan hasta sequedad y el residuo se disuelve en 25 15 ml de acetato de etilo. Se agrega un exceso de solución de ácido clorhídrico estérico y la mezcla se filtra. El residuo es cristalizado desde una mezcla de etanol y acetato de etilo, obteniéndose así hidrocioruro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol, p.f. 287-228°C.

30 El derivado pirrolidina utilizado como material de

partida puede obtenerse de la siguiente manera:

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

EJEMPLO 2

Una mezcla agitada de 46,35 g de hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-4-(2,6-diclorofenil)-1-pirrolina, 9,3 g de bicarbonato de sodio anhidro y 350 ml de isopropanol seco, se calienta bajo reflujo durante 4 horas excluyendo la humedad, se filtra la mezcla caliente y el residuo sólido se agita y calienta bajo reflujo con 350 ml de isopropanol seco durante 1 hora. La mezcla caliente se filtra y los filtrados combinados de isopropanol se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 200 ml de etanol hirviendo y la solución se concentra hasta 125 ml y se deja enfriar. La mezcla es filtrada, obteniéndose así, bajo la forma de un residuo sólido, hidrobromuro de 6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol, con p.f. 297-299°C.

El hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-4-(2,6-diclorofenil)-1-pirrolina utilizado como material de partida puede ser obtenido desde 2,6-diclorobenzaldehído de la siguiente manera:

Se agregan 9,15 g de nitrometano a una solución agitada de 17,6 g de 2,6-diclorobenzaldehído en 100 ml de etanol que se mantiene a 10°C, y se agrega una solución de 11,2 g de hidróxido de potasio en una mezcla de 20 ml de agua y 30 ml de

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

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

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

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

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

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

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

da desde la capa acuosa, secada y evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual consiste en 4-(2,6-diclorofenil)-2-etoxi-1-pirrolina y se utiliza sin purificación ulterior.

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

EJEMPLO 3

15 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 2 excepto que el 2,6-diclorobenzaldehído se sustituye, como material de partida original, por 2-cloro-6-fluorbenzaldehído. Se obtiene así hidrobromuro de 6-(2-cloro-6-fluorfenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol, p.f. 211-213°C
20 (cristalizado en una mezcla de etanol y acetato de etilo).

Los diversos intermediarios tienen los siguientes puntos de fusión:

1-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-nitroetileno	64-65°C
3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-metoxicarbonyl-4-nitrobutirato de metilo	72-74°C
4-(2-cloro-6-fluorfenil)-3-metoxicarbonilpirrolidin-2-ona	150-152°C
4-(2-cloro-6-fluorfenil)pirrolidin-2-ona	115-118°C
hidrobromuro de 2-β-bromoetilamino-4-(2-cloro-6-fluorfenil)-1-purrolina	214-216°C

30

EJEMPLO 4

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2 excepto que se emplean separadamente y como materiales de partida, los isómeros (+) y (-) del hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-4-(2,6-diclorofenil)-1-pirrolina. Se obtiene así (-)-6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol hidrobromuro, p.f. 304°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{25} = -32,7^\circ$ (H₂O, c = 0,11) y (+)-6-(2,6-diclorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol hidrobromuro, p.f. 304°C, con descomposición, $[\alpha]_D^{25} = +31,8^\circ$ (H₂O, c = 0,11).

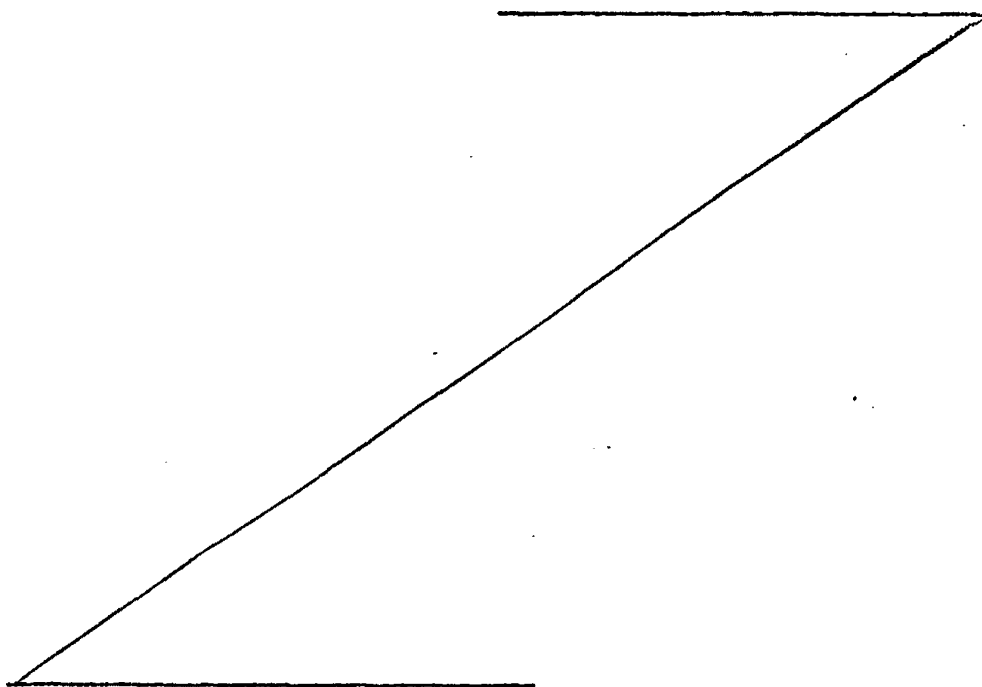
Los materiales de partida ópticamente activos pueden ser obtenidos de la manera descrita en las últimas porciones del ejemplo 2, excepto en que el ácido 4-(2,6-diclorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (sexta parte del ejemplo 2) es cristalizado desde etanol acuoso, siendo el producto obtenido así un isómero geométrico puro en las posiciones 3 y 4. Se agregan rápidamente 8,5 g de d-(+)-alfa-feniletilamina a una solución de 18 g de este ácido en 350 ml de etanol caliente, y la mezcla se mantiene a temperatura de laboratorio durante 2 días y luego se filtra. El producto sólido es cristalizado desde etanol y se obtiene así una sal del ácido y la amina, p.f. 186-187°C, con descomposición. Los licores madre de la cristalización original se concentran hasta la mitad del volumen y se mantienen nuevamente a temperatura de laboratorio durante 2 días para luego ser filtrados. El producto sólido es cristalizado desde etanol y se obtiene así una segunda sal del ácido y la amina, p.f. 170-172°C (con descomposición).

A 7 gramos de cada sal se los disuelve separadamente en 600 ml de agua calentada y la solución se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2N y luego se filtra. El ácido libre

de sólidos es entonces descarboxilado de la manera descrita en la sexta parte del ejemplo 2. Se obtienen así los dos isómeros ópticos de la 4-(2,6-diclorofenil)pirrolidin-2-ona, el isómero (-) obtenido de la sal con mayor punto de fusión teniendo $[\alpha]_D^{25} = -3,6^\circ$ (cloroformo, $c = 0,05$) y el isómero (+) obtenido de la sal con punto de fusión inferior teniendo $[\alpha]_D^{25} = +3,5^\circ$ (cloroformo, $c = 0,046$), teniendo ambos isómeros p.f. 153-154°C luego de cristalización desde acetato de etilo.

Cada isómero es convertido separadamente al derivado de 2-etoxi-1-pirrolina y luego al hidrobromuro de 2-beta-bromoetilamino-1-pirrolina de la manera descrita en las dos últimas partes del ejemplo 2.

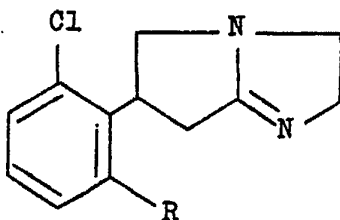
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

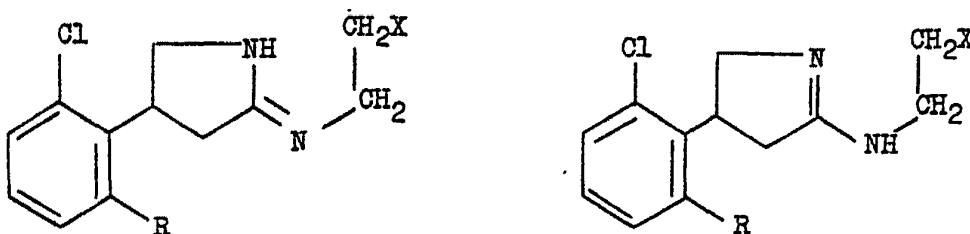
5



10

en la que R es fluor o cloro, o una sal de adición de ácido de los mismos; caracterizado porque ciclizar un compuesto de fórmula:

15



20

en la que R se define como anteriormente y X es un átomo de halógeno o un radical sulfonyloxi, tras lo cual el producto, en forma de la base libre, se puede reaccionar con un ácido para formar una sal de adición de ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X es un átomo de bromo.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la ciclización se efectúa bajo condiciones básicas proporcionadas por un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

6

4^a.- Procedimiento para preparar derivados de 6-aril-pirrol[1,2-a]imidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Handwritten signature and stamp area.

Handwritten signature.

Handwritten mark or signature at the bottom left corner.