



ESPAÑA

19 ES 11 21 461.342 10 A1
174 MAR 1979 22
CONCEDIDA
FECHA DE PRESENTACION
4-Agosto-1.977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76/23910	5-8-76	Francia
76/35476	25-11-76	"
77/19391	24-6-77	"

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

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE SINTESIS ESTEREOESPECIFICA DE PIRROLIDINAS OPTI
CAMENTE ACTIVAS"

71 SOLICITANTE (S)

SYNTHELABO (SET 8)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1, avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia

72 INVENTOR (ES)

Jean-Pierre Kaplan, Henry Najer y Daniel, Charles, Léon Obitz

73 TITULAR (ES)

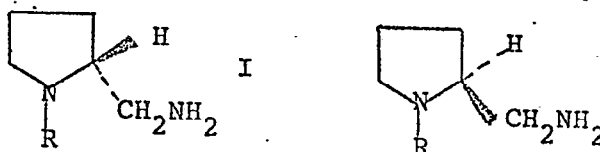
74 REPRESENTANTE

ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.526)

IAR.

La presente invención se refiere a un procedimiento para síntesis estereoespecífica de pirrolidinas sustituidas en N, ópticamente activas, y a la utilización de esas pirrolidinas para la obtención de benzamidas ópticamente activas que llevan un sustituyente pirrolidinilmetilo.

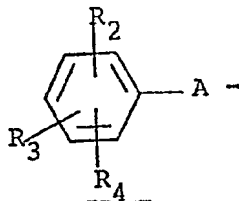
Las pirrolidinas sustituidas en N obtenidas según el procedimiento de la invención responden a las siguientes fórmulas simétricas I (R) y I (S):



en las que R representa:

. un radical alcohilo CH_2R_1 de 1 a 5 átomos de carbono (teniendo R_1 de 1 a 4 átomos de carbono, o siendo un átomo de hidrógeno),

. o bien un radical de fórmula:



en la que A es una cadena de alcoholeno lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono, y

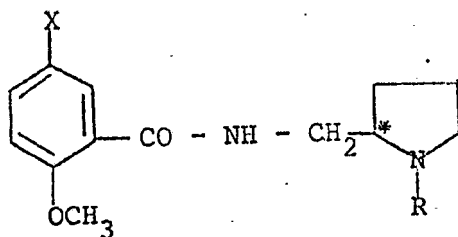
R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, sobre todo cloro o flúor, un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

. o bien un radical de fórmula:



en la que A es una cadena de alcoholeno lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, y m es 2, 3, 4 ó 5.

Los compuestos de fórmula I son intermedios de síntesis en la preparación de las benzaminas sustituidas, ópticamente activas, de fórmula II:



II

en la que

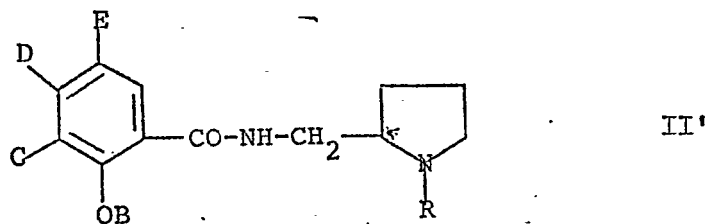
R tiene el significado dado antes, y X representa un átomo de cloro, un radical SO_2R_5 ó $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, representando R_5 un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, y representando R_6 y R_7 , que son idénticos o diferentes, un

átomo de hidrógeno o un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula II se obtienen por condensación de la amina I con un ácido o-metoxibenzoico o uno de sus derivados.

Las benzamidas II son compuestos dotados de actividad terapéutica, y ya han sido descritas.

Las pirrolidinas I (R) y I (S) en las que R es un alcohilo pueden conducir a las benzamidas II' siguientes:



en la que R es un alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, B es un átomo de hidrógeno o un alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, y C, D y E representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical nitro, un radical amino, alcohilamino, dialcohilamino o alcanoilamino, un radical acilo de 1 a 5 átomos de carbono, el radical ciano, un radical sulfamoilo, alcohilsulfamoilo o dialcohilsulfamoilo, un radical alcohilsulfonilo, un radical trihalometilo, un radical alcohiltio, un radical polifluoroalcohilo o un radical polifluoroalcohilsulfonilo.

La configuración absoluta de los enantióme-

ros de fórmula I (R) y I (S) ha sido establecida por filiación continua entre el L-prolinol, cuya configuración absoluta es conocida, y el enantiómero levógiro I (S)(-).

El L-prolinol posee una configuración absoluta (S) (izquierda) según la regla de Cahn, Ingold y Prélog, ya que se deriva de la L-prolina, cuya configuración (S) ha sido determinada por estudio de rayos X (Buckingham y otros, Comm. 1969, 583).

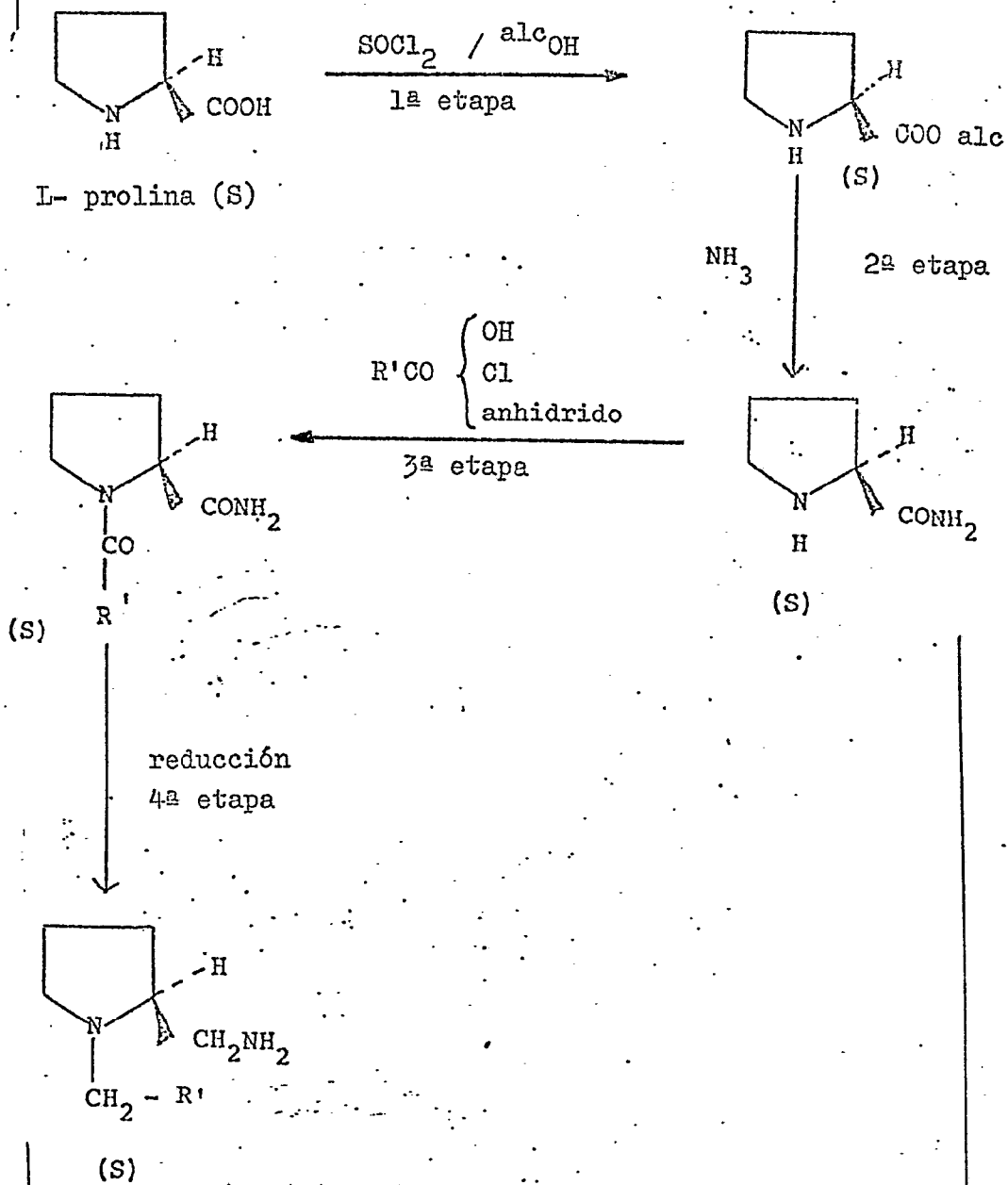
El resto de las reacciones químicas, que no intervienen sobre la configuración absoluta del carbono asimétrico ni su apelación (R) o (S) en el marco de las reglas de Cahn, Ingold y Prélog, no puede conducir, por tanto, más que al enantiómero I (S), que a su vez conducirá al derivado II (S).

La solicitante ha puesto a punto un procedimiento de síntesis estereoespecífica que permite obtener los enantiómeros (R) o (S) de las fórmulas (I) y (II).

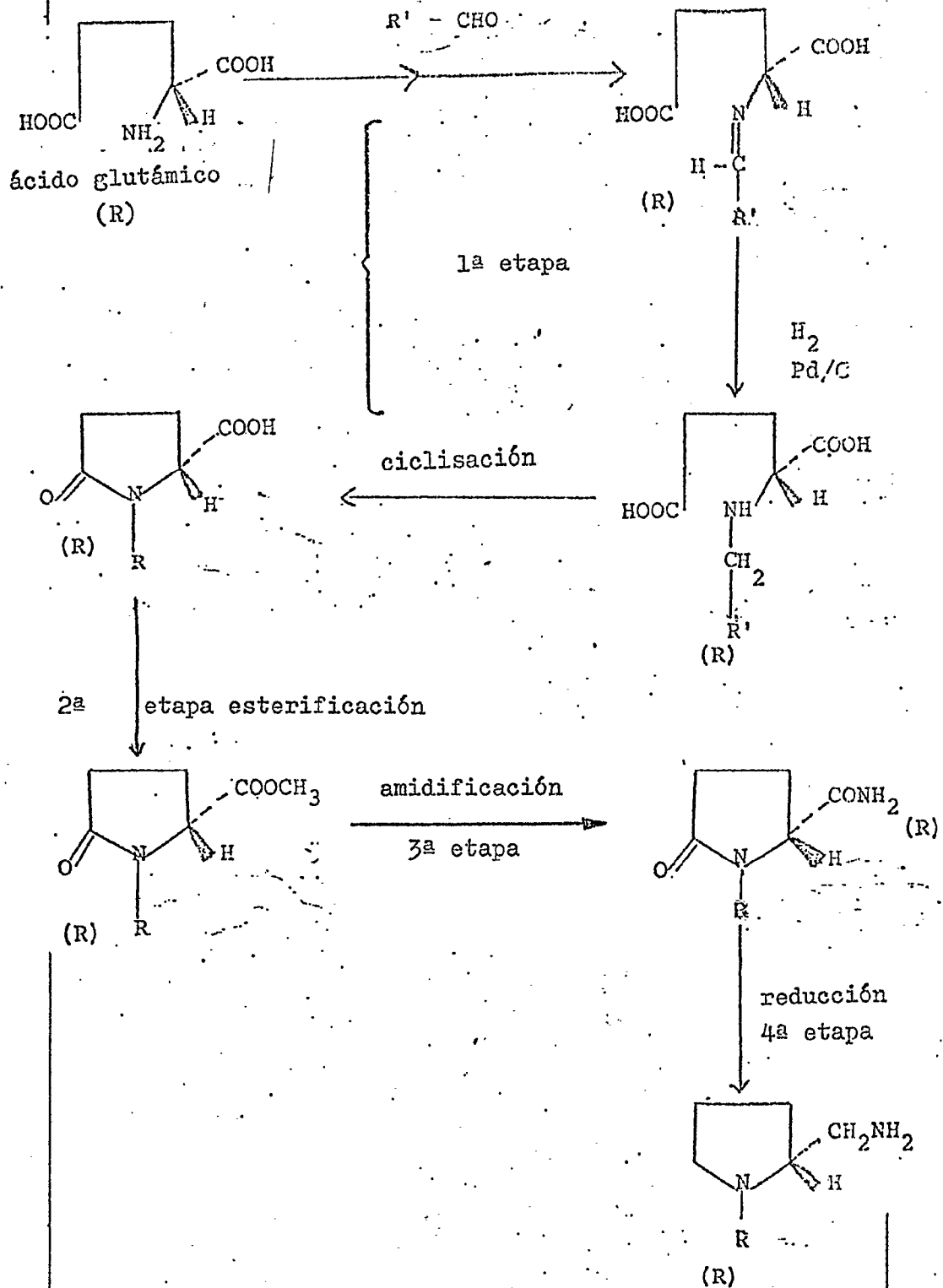
El procedimiento de la invención consiste en preparar los compuestos I por síntesis estereoespecífica a partir de prolina o ácido glutámico (R) o (S), o de un compuesto derivado de estos últimos (ácido piroglutámico, prolinol), pasando por pirrolidinas intermedias que comprenden un carbono asimétrico en α respecto a un grupo aminado, por una serie de condensaciones, esterificaciones, amidaciones, ciclizaciones y reducciones.

Los esquemas de reacción se representan a continuación.

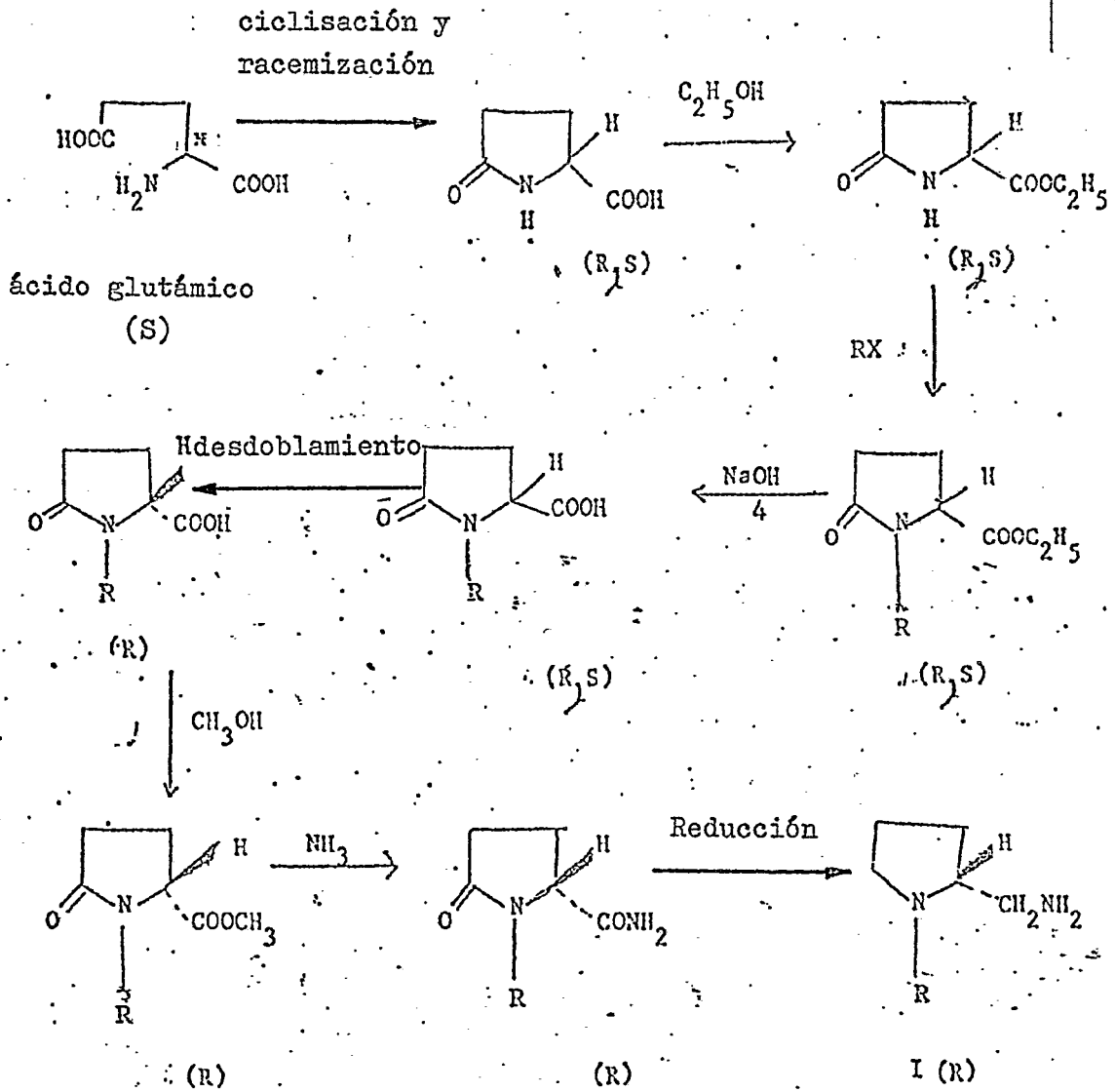
Esquema de reacción 1



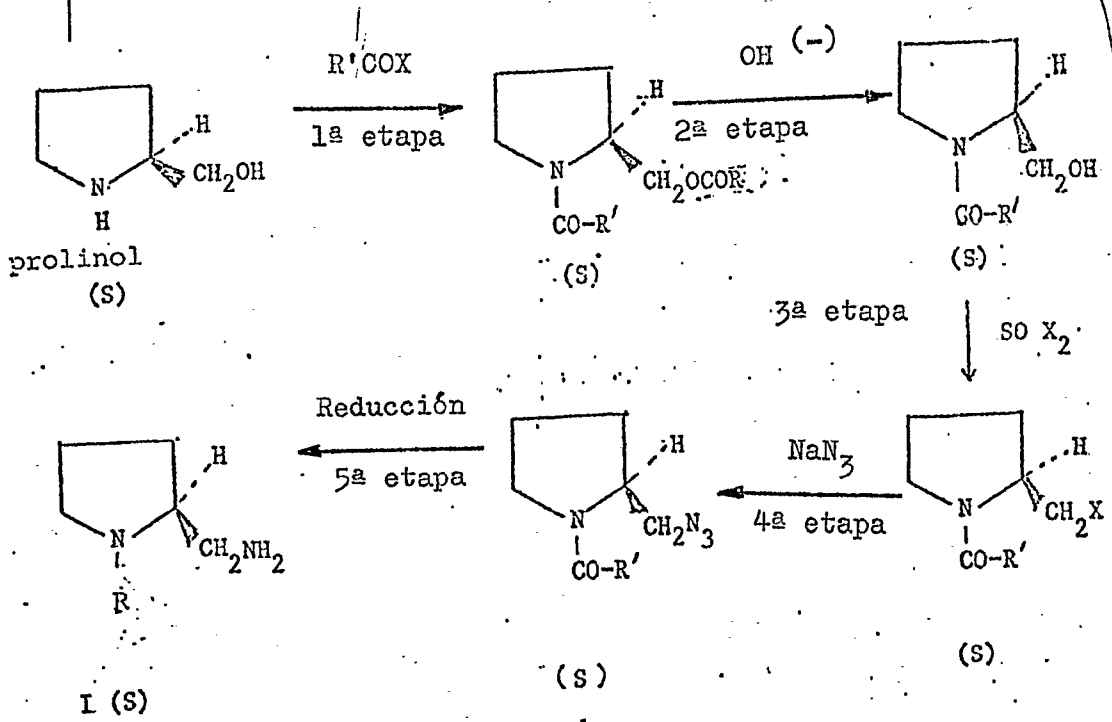
Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



Esquema de reacción 4



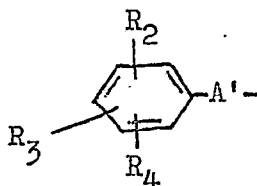
En los esquemas de reacción, los significados son los siguientes:

alc = CH₃ ó C₂H₅

X = halógeno (de preferencia Cl)

R' = . R₁ (H o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono)

.. o bien



. o bien $(\text{CH}_2)_m$ CH-A'-

A' = enlace, o alcoholeno de 1 a 3 átomos de carbono.

Los otros significados son los dados antes.

En el esquema de reacción 1 se parte de prolina (S), para obtener la amina I (S).

La prolina (R) conduciría de igual manera a la amina I (R).

En el esquema de reacción 2 se parte de ácido glutámico (R), para obtener la amina I (R) directamente.

El ácido glutámico (S) podría conducir de igual manera a la amina I (S).

En el esquema de reacción 3 se parte de ácido glutámico (S) que, tras ciclización, racemización y desdoblamiento, permite obtener también la amina I (R).

En el esquema de reacción 4 se parte de prolinol (S), para obtener la amina I (S).

El prolinol (R), obtenido a partir del ácido glutámico (S) por ciclización, racemización y luego desdoblamiento en ácido piroglutámico (R) y reducción de es-

te último, o por ciclización y reducción del ácido glutámico (R), conduciría de la misma manera a la amina I (R).

Los esquemas de reacción se ejemplifican a continuación en los ejemplos.

Las reducciones finales se efectúan de preferencia con ayuda de hidruro doble de litio y aluminio.

El desdoblamiento del esquema de reacción 3 se efectúa con ayuda de hidrazida de L-tirosina.

Ejemplo 1 (esquema de reacción 1)

Ciclopropilmetil-1-aminometil-2-pirrolidina (S)(-)

Etapa 1. Etoxicarbonil-2-pirrolidina (S)

En un erlenmeyer se introducen 34,8 g (0,3 moles) de L-prolina (S) y 360 ml de etanol. Enfriando en baño de hielo se añaden gota a gota 54,8 g (0,46 moles) de cloruro de tionilo.

Se agita una hora a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante tres horas. Se evapora a sequedad, se disuelve el aceite residual en cloroformo, y se satura de amoníaco. Se filtra el cloruro amónico y se evapora la fase orgánica. Se recoge un aceite que se destila.

$$Eb_{20} = 82^{\circ}C$$

Etapa 2. Carbamoil-2-pirrolidina (S)(-)

En un erlenmeyer se introducen 200 ml de metanol, que se saturan de amoníaco enfriando. Se introducen 17,2 g (0,12 moles) del éster obtenido en la etapa 1 en el metanol. Se agita dos horas y se deja reposar una noche.

Se evapora a sequedad, y se recoge un sólido que se cristaliza en benceno.

$$F = 101,5 - 102^{\circ}\text{C.} \left[\begin{array}{l} \alpha \\ \text{D} \end{array} \right]_{25} = -78^{\circ} \text{ (c = 1, agua)}$$

$$\left[\begin{array}{l} \alpha \\ \text{365} \end{array} \right]_{25} = -258,5^{\circ} \text{ (c = 1, agua)}$$

Etapa 3. Ciclopropilcarbonil-1-carbamoil-2-pirrolidina

(S)(-)

En un erlenmeyer se introducen 11,4 g (0,1 moles) de prolinamida (S), 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico, y acetona anhidra.

Se enfría con baño de hielo, y se añaden gota a gota 10,45 g (0,1 moles) de cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico en acetona.

Se agita una hora a esa misma temperatura, y se deja reposar una noche a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad ($T \leq 30^{\circ}\text{C}$), se extrae con cloroformo y se lava con el mínimo de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se evapora. Se recoge un sólido que funde a 129-130°C.

$$\left[\begin{array}{l} \alpha \\ \text{436} \end{array} \right]_{25} = -130,9^{\circ} \text{ (c = 1, D.M.F.)}$$

Etapa 4. Ciclopropilmetil-1-aminometil-2-pirrolidina

(S)(-)

En un erlenmeyer se introducen 13,3 g (0,35 moles) de hidruro doble de litio y aluminio, y 200 ml de éter anhidro. Se añaden por pequeñas cantidades 16 g (0,088 moles) de la diamida precedente, y se calienta a reflujo 16 horas. Se hidroliza con una solución con 10% de tartrato sódico y potásico, y se filtra el sólido. Se

lava el sólido varias veces con éter, se unen las fases etéreas y se evapora.

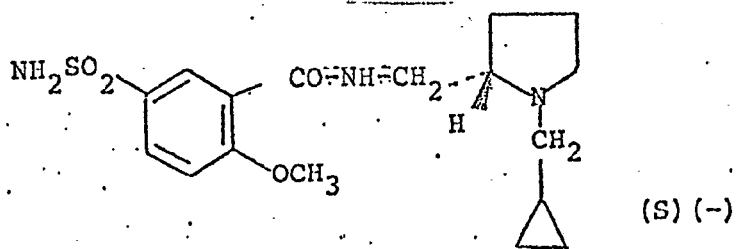
Se recoge un aceite que se destila.

$$Eb_{20} = 88^{\circ}C.$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{20} = -201,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -68,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

Utilización de la pirrolidina I (S): síntesis de la N-[(ciclopropilmetil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida (S)(-)



En un erlenmeyer se introducen 8,8 g (0,057 moles) de amina, 14,07 g (0,054 moles) del éster etílico del ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico, y 18 ml de agua. Se calienta a 120°C durante 10 horas. Por enfriamiento aparece un sólido. Se añade éter y agua, y se agita. Se filtra el sólido, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, y luego se evapora. Se recoge un sólido que se recristaliza en acetato de etilo.

$$F = 134-134,5^{\circ}\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -77^{\circ} \quad (c = 1, \text{D.M.F.})$$

EJEMPLO 2 (esquema de reacción 2)

Ciclohexilmetil-1-aminometil-2-pirrolidina
(R)(+)

Etapa 1. Ciclohexilmetil-1-carboxi-2-oxo-5-pirrolidina
(R)(-)

En un erlenmeyer se introducen bajo corriente de nitrógeno, y enfriando, 58,8 g (0,4 moles) de ácido glutámico (R) y 400 ml de NaOH (2N). Se añaden gota a gota 44,8 g (0,4 moles) de ciclohexanocarbaldehído en metanol. Se agita una hora, y se hidrogena el medio de reacción en presencia de Pd/C a temperatura ambiente y presión atmosférica. Cuando se ha absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se filtra el catalizador y se evapora el metanol. Se recoge la fase acuosa, que se somete a extracción con éter. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 2,5, con ácido clorhídrico 1N. Se calienta a 100°C durante dos horas.

Se enfría y se filtra el sólido blanco. Se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se recoge un sólido que se tritura en ciclohexano.

$$F = 141,5-142^{\circ}\text{C}. \quad \left[\alpha \right]_{365}^{20} = -20,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{D.M.F.})$$

Etapa 2. Ciclohexilmetil-1-metoxicarbonil-2-oxo-5-pirrolidina (R)(-)

En un erlenmeyer de un litro se introducen

300 ml de metanol y 50 g (0,221 moles) del compuesto obtenido en la etapa 1.

Se calienta a 40°C y se introducen gota a gota 31,7 g (0,266 moles) de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo durante cuatro horas. Se evapora a sequedad y se recoge un aceite, que se destila y que cristaliza por enfriamiento.

$$F = 87,5-88^{\circ}\text{C}.$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{20} = -6^{\circ} \quad (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

Etapa 3. Ciclohexilmetil-1-carbamoil-2-oxo-5-pirrolidina

(R)(-)

En un erlenmeyer se introducen 400 ml de metanol y, enfriando, se satura la solución con amoníaco. Se añaden 41,2 g (0,172 moles) del éster obtenido en la etapa 2, se agita dos horas y se deja reposar una noche.

Se evapora a sequedad, y se recoge un sólido que se recristaliza en acetato de etilo.

$$F = 164,5-165^{\circ}\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{20} = -116^{\circ} \quad (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

Etapa 4. Ciclohexilmetil-1-aminometil-2-pirrolidina

(R)(+)

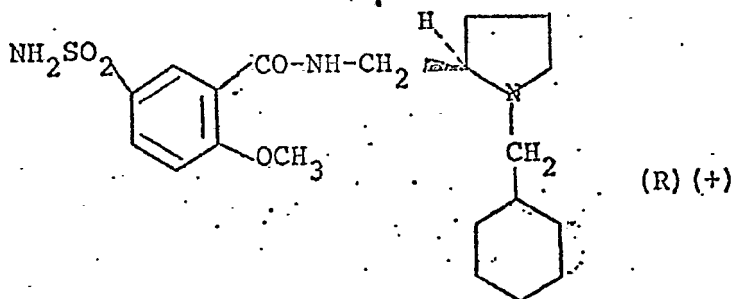
En un erlenmeyer se introducen 13,6 g (0,356 moles) de hidruro doble de litio y aluminio, y éter anhidro. Bajo corriente de nitrógeno se añaden por pequeñas cantidades 20 g (0,089 moles) de la amida obtenida en la etapa 3. Se calienta a reflujo durante 16 horas. Se hidroliza con una solución con 10% de tartrato sódico y potásico. Se filtra el sólido y se evapora la

- fase orgánica. Se recoge un aceite que se destila.

$$Eb_{25} = 140^{\circ}C.$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{20} = +263^{\circ} \quad (c = 1, D.M.F.)$$

Utilización de la pirrolidina I (R): síntesis de la
N-[(ciclohexilmetil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-
-sulfamoil-5-benzamida II (R)(+)



En un erlenmeyer se introducen 12 g (0,061 moles) de la pirrolidina obtenida precedentemente, 8,44 g (0,061 moles) de carbonato potásico, y acetona.

A una temperatura de $\leq 10^{\circ}C$ y bajo corriente de nitrógeno se añaden gota a gota 15,2 g (0,061 moles) de cloruro del ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico en acetona.

Se agita durante dos horas. Se evapora a sequedad y se tritura el residuo en una mezcla de agua + éter. Se filtra el sólido, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. Se recoge un sólido que se recristaliza en una mezcla de éter/isoacetato de etilo.

$$F = 141,5-142^{\circ}C.$$

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = +96^\circ \quad (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

El metanosulfonato de esta benzamida tiene una configuración (R)(-). Funde a 164-165°C.

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -4,2^\circ (c = 1, \text{ D.M.F.})$$

Ejemplo 3 (esquema de reacción 3)

p-fluorobencil-1-aminometil-2-pirrolidina
(R)(+)

Etapas 1. Acido piroglutámico racémico

En un autoclave de 1 l se introducen 200 g (1,359 moles) de ácido glutámico (S) y 700 ml de agua. Se lleva 6 horas a 200°C con agitación. Por enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante deja cristalizar un sólido blanco.

$$F_T = 183-5^\circ\text{C}$$

Etapas 2. Piroglutamato de etilo racémico

En un matraz redondo de 2 l, con refrigerante de reflujo y agitación magnética, se ponen 200 g (1,549 moles) de ácido piroglutámico racémico en suspensión en 1,5 l de etanol, y se le añaden aproximadamente 50 ml de resina Amberlite IR 120 (H), lavada previamente con alcohol para eliminar de ella el agua. Se lleva a reflujo y el sólido insoluble se disuelve rápidamente en su totalidad. Se deja a reflujo aproximadamente 12 h, y luego se filtra con succión la resina y se evapora el filtrado. Se obtiene un aceite incoloro.

Este aceite se destila bajo presión reducida. Tras una fracción de cabeza mínima, el producto destila como aceite incoloro que cristaliza espontáneamente,

dando un sólido blanco. Queda un residuo marrón que no se puede destilar.

Tras desmenuzar el compuesto cristalino destilado, se obtiene un polvo blanco:

$$E_{b_{0,005\text{mm}}} = 135-140^{\circ} \quad ; \quad F_{\text{T}} = 61-62,5^{\circ}\text{C}$$

Etapa 3. p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxilato-5
de etilo racémico

En un matraz erlenmeyer esmerilado, bajo atmósfera de nitrógeno, se ponen 4,8 g (0,1 moles) de hidruro sódico al 50% en aceite, y se lavan por decantación tres veces con éter de petróleo seco, y luego se recubren con 100 ml de DMF pura. Esta suspensión se enfría ligeramente para mantener su temperatura constante a 20°C durante la continuación de las operaciones. Se introduce entonces en ella, gota a gota, una solución de 15,72 g (0,1 moles) del éster precedente en 50 ml de DMF. Se observa desde el principio de esta adición un desprendimiento gaseoso abundante y regular, que indica que tiene lugar la sodación. Luego se deja reposar una noche a temperatura ambiente, para realizar esta reacción. Se enfría entonces en hielo, y se añade gota a gota una solución de 14,48 g (0,1 moles) de cloruro de p-fluorobencilo en 30 ml de DMF, y luego se deja subir progresivamente la temperatura a 20°C. Tras 3 h, bajo agitación, se evapora la DMF a sequedad a 35°C, bajo vacío. El residuo se somete a extracción con éter, 3 veces, en presencia de agua muy ligeramente acidulada. Los extractos etéreos se lavan con agua, y luego se secan sobre sulfato de magnesio en presencia de negro animal. Tras fil-

tracción y evaporación del disolvente, queda un aceite amarillo.

Se destilan 0,9 g de éste, para fines de análisis, en un destilador de bolas, y se recoge un aceite incoloro:

$$E_b_{0,005 \text{ mm}} 150^{\circ}\text{C}$$

Etapa 4. Acido p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxílico-5 racémico

A una solución de 18,5 g (0,0697 moles) del éster bruto precedente (etapa 3) en 100 ml de etanol se añade una solución de 2,8 g (0,0697 moles) de hidróxido sódico en 10 ml de agua, y se deja bajo agitación durante 2 h. Se evapora luego el disolvente bajo vacío, y se recoge el residuo entre agua y éter. Tras 2 extracciones con éter, la fase acuosa alcalina se enfría en hielo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1 aproximadamente. El sólido blanco amarillento que ha cristalizado se filtra con succión, se lava con agua y luego con pentano, y se seca bajo presión reducida, en presencia de anhídrido fosfórico.

$$F_T = 131-132^{\circ}\text{C}$$

Etapa 5. Acido p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxílico-5 (R)(-)

1ª Preparación de la sal de hidrazida de L-tirosina (S)

En un matraz erlenmeyer de 1 l se ponen 42,7 g (0,18 moles) del ácido racémico precedente (etapa 4) y 35,14 g (0,18 moles) de hidrazida de L-tirosina, y se le añaden 550 ml de alcohol etílico y luego se lleva

a reflujo. Se filtra con succión en caliente un ligero insoluble, y se ceba la solución, aún caliente, con sal ya desdoblada. Poco a poco aparece un fino sólido blanco. Se deja reposar durante la noche, se rompe la masa cristalina y se agita la suspensión todavía 10 h. Se filtra con succión el sólido blanco, se lava con un poco de alcohol frío, y luego con éter, y se seca en estufa.

$$F_T = 125-130^{\circ}\text{C}$$

Tras recristalización en 200 ml de isopropanol y 150 ml de etanol, se obtiene un polvo.

$$F_T = 135-7^{\circ}\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{25} = -66,6^{\circ} \quad (c = 0,5 \text{ D.M.F.})$$

2ª) Obtención del ácido (R)(-)

Se disuelven 16,65 g (0,0385 moles) de la sal precedente en un poco de agua, se le añaden aproximadamente 200 ml de éter, y se acidifica con HCl concentrado en exceso. La fase acuosa se somete 3 veces a extracción con éter, se lavan los extractos con agua y luego se secan sobre sulfato de magnesio. Tras evaporación del disolvente queda un compuesto cristalizado blanco, que se desmenuza bajo pentano, se filtra con succión y se lava, y luego se seca bajo presión reducida a 60°C.

$$F_T = 107-8^{\circ}\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{25} = -120,87^{\circ} \quad (c = 2 \quad ; \text{DMF})$$

Etapa 6. p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxilato-5 de metilo (R)(-)

En un matraz erlenmeyer se introducen 40 g (0,168 moles) de ácido p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidin

carboxílico-5 (R)(-) y 100 ml de metanol. Se calienta a 40°C y se introducen gota a gota 24 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo durante 8 h, se evapora a sequedad la solución alcohólica, y se recoge un residuo aceitoso que se destila.

$$Eb_{0,05 \text{ mm}} = 144,0 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{22} = - 56,86^\circ \quad (c = 2 \quad ; \quad \text{DMF})$$

Etapa 7. p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxamida-5

(R)(-)

En un matraz erlenmeyer de 1 l se introducen 400 ml de metanol y se satura la solución con amoníaco, enfriando en hielo. Luego se introducen gota a gota 22 g (0,087 moles) de p-fluorobencil-1-oxo-2-pirrolidincarboxilato-5 de metilo (R)(-), y se agita durante 8 h a temperatura ambiente. Se evapora a sequedad y se recoge un sólido que se seca bajo presión reducida sobre anhídrido fosfórico. Se le recristaliza en el mínimo de cloroformo. Se trata de un polvo blanco.

$$F_T = 179,5^\circ - 180^\circ\text{C}$$

$$\left[\alpha \right]_{365}^{22} = - 305,6^\circ \quad (c = 0,7 \quad ; \quad \text{DMF})$$

Etapa 8. p-fluorobencil-1-aminometil-2-pirrolidina

(R)(+)

En un matraz erlenmeyer se introducen 300 ml de éter anhidro y, bajo corriente de nitrógeno seco, se añaden 13 g (0,342 moles) de hidruro doble de litio y aluminio. Se calienta luego a reflujo del éter, y se introducen por pequeñas cantidades 20,2 g (0,085 moles) de la amida precedente, y se mantiene el reflujo durante 16 h.

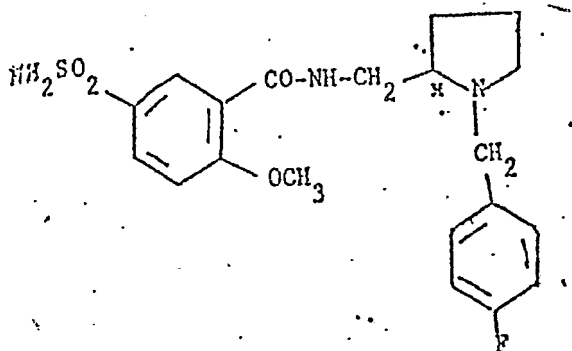
Se hidroliza con una solución al 10% de tartrato doble sódico y potásico. Se filtra el sólido y se lava varias veces con éter. Las fases etéreas reunidas se concentran bajo presión reducida. Se recoge un aceite que se destila.

Es un líquido incoloro.

Eb_{0,05 mm} 92° C

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = + 81,8^\circ \quad (c = 0,5 \quad ; \quad DMF)$$

Utilización de la amina I (R): preparación de la N-[(p-fluorobencil-1-pirrolidinil-2)-metil]-metoxi-2-sulfamoil-5-benzamida (R)(+)



En un matraz erlenmeyer se introducen 4 g (0,019 moles) de aminometil-2-p-fluorobencil-1-pirrolidina (R)(+) y 2,7 g (0,0196 moles) de carbonato potásico en suspensión en acetona. En frío ($T \leq 10^\circ\text{C}$) se añade gota a gota una solución de 4,8 g (0,019 moles) de cloruro del ácido metoxi-2-sulfamoil-5-benzoico en acetona. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se evapora a sequedad el medio de reacción, bajo presión reducida, a temperatura inferior a 30°C . Se

lava el residuo con una mezcla de cloroformo-agua. Se se para la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora, y se recoge un sólido.

Se recristaliza el sólido en una mezcla éter isopropílico-alcohol etílico. Se trata de un sólido blanco:

$$F_T = 148-148^{\circ}5 \text{ C}$$

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = +92^{\circ} \quad (c = 0,6 \text{ DMF})$$

EJEMPLO 4 (esquema de reacción 4)

Etil-1-aminometil-2-pirrolidina I (S) y su oxalato

Etapa 1. Acetil-1-acetoximetil-2-pirrolidina (S)(-)

En un matraz erlenmeyer de 1 l se introducen 44 g (0,435 moles) de prolinol (S) y 60 g (0,435 moles) de carbonato potásico, en suspensión en 600 ml de acetona. Se añaden gota a gota, en frío, agitando, 78,5 g (1 mol) de cloruro de acetilo, y luego se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Luego se filtra la suspensión, y el sólido mineral se lava con el mismo disolvente. Los filtrados reunidos se evaporan, y el residuo se recoge con éter y se agita en presencia de negro animal. Tras filtración, la solución se evapora y el residuo se destila; el aceite obtenido cristaliza a continuación espontáneamente. Se trata del derivado diacetilado (amidoéster).

$$Fb_{0,1} = 113-115^{\circ}C$$

$$F_T = 44-6^{\circ}C$$

Este producto es suficientemente puro para

continuar la síntesis.

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = - 53,2^{\circ} \quad (c = 4,65 \quad , \quad \text{DMF})$$

Etapa 2. Acetil-1-hidroximetil-2-pirrolidina (S)(+)

A una solución enfriada de 50 g (0,27 moles) del amidoéster precedente en 50 ml de etanol se añaden gota a gota 270 ml de potasa alcohólica 1N (0,27 moles). Luego se dejan reaccionar 24 h a temperatura ambiente, y después se evapora a sequedad y se recoge varias veces el residuo con éter, bajo agitación. La fase etérea se concentra, y el aceite resultante se somete a una destilación bajo presión reducida. Se obtiene el amidoalcohol buscado.

$$Eb_{0,01} = 95-6^{\circ}C$$

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = + 51^{\circ} \quad (c = 1, \text{ DMF})$$

Etapa 3. Acetil-1-clorometil-2-pirrolidina (S)(-)

1) Preparación del clorhidrato

A una solución, enfriada a menos de 10°C, de 28,8 g (0,20 moles) del amidoalcohol precedente en 200 ml de cloroformo, que contiene algunas gotas de piridina, se añade gota a gota una solución de 21,7 ml (0,3 moles) de cloruro de tionilo en 50 ml de cloroformo. Se agita este medio de reacción durante 4 h a una temperatura inferior a 10°C, y luego se concentra bajo presión reducida sin calentar. El residuo se recoge en cloroformo, y luego se le añade trietilamina hasta neutralidad. Se concentra de nuevo a sequedad, se recoge el residuo en éter en presencia de negro animal, se agita, se filtra y se concentra el filtrado. El residuo aceitoso se destila ba

jo presión reducida.

$$Eb_1 = 90-4^{\circ}C$$

Este aceite, disuelto en éter anhidro, se trata con un exceso de gas clorhídrico anhidro, y da origen a un sólido blanco higroscópico pero bien cristalizado, el clorhidrato de acetyl-1-clorometil-2-pirrolidina.

$$F_T = 125-6^{\circ}C$$

2) Obtención de la acetyl-1-clorometil-2-pirrolidina

(S)(-)

El clorhidrato precedente se trata con una solución de trietilamina en éter en exceso. El clorhidrato de trietilamina se filtra con succión, y el filtrado se evapora y destila cuidadosamente. Se recoge acetyl-1-clorometil-2-pirrolidina líquida.

$$Eb_1 = 90-1^{\circ}C$$

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = -61,8^{\circ} \quad (c = 0,5, DMF)$$

Etapa 4. Acetyl-1-azidometil-2-pirrolidina (S)

Se calienta durante 8 h a 110°C una suspensión de 14,3 g (0,0885 moles) del compuesto obtenido en la etapa 3, 11,5 g (0,177 moles) de nitruro sódico y 1,5 g (0,009 moles) de yoduro potásico en 200 ml de dimetilformamida.

Luego se evapora bajo presión reducida lo más posible de DMF, se recoge el residuo con cloroformo, se filtra lo insoluble y se concentra el filtrado a sequedad. Queda un aceite que no se purifica. Se trata del derivado azido deseado.

Etapa 5. Etil-1-aminometil-2-pirrolidina y su oxalato

I (S)(-)1) Diamina

En un matraz de fondo redondo de 3 tubuladuras, provisto de agitador, ampolla de bromo y refrigerante de reflujo, puesto bajo corriente de nitrógeno, se introducen 20,2 g (0,532 moles) de hidruro doble de litio y aluminio en 500 ml de éter seco. Se enfría y, bajo buena agitación, se vierten gota a gota 14,9 g (0,0886 moles) de la azida precedente. Se calienta luego 8 h a la temperatura de reflujo, y luego se hidroliza en frío por adición lenta de 38,2 ml de solución acuosa con 10% de tartrato doble sódico y potásico. Tras 1 h de agitación suplementaria para terminar la hidrólisis, la suspensión se filtra y el sólido mineral se lava con 3 veces 200 ml de éter cada vez. Las fases etéreas reunidas se concentran y conducen a un residuo, que se destila bajo presión reducida. La etil-1-aminometil-2-pirrolidina obtenida es un líquido incoloro.

$$Eb_{25} = 78-80^{\circ} C$$

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = - 86,1^{\circ} \quad (c = 0,6, DMF)$$

2) Oxalato

Se prepara el oxalato por acción de 0,256 g de esta diamina con 0,18 g de ácido oxálico en metanol. La sal cristaliza rápidamente, se filtra con succión, se lava con metanol hirviendo, se filtra con succión y se seca.

$$F_T = 174-5^{\circ} C.$$

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = - 36,3^{\circ} \quad (c = 0,6, H_2O)$$

Aplicación de la pirrolidina I (S)(-)

La etil-1-aminometil-2-pirrolidina I (S)(-), por condensación con el cloruro del ácido metoxi-2-sulfamoi-5-benzoico, de preferencia en medio acetónico alcalinizado con un carbonato básico, conduce a la metoxi-2-sulfamoi-5-benzamida (II), de estructura (S)(-).

La N-etil-1-pirrolidinil-2-metilmetoxi-2-sulfamoi-5-benzamida (S)(-) obtenida funde a 185-186°C.

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = -66,8^\circ \quad (c = 0,5, \text{DMF})$$

En la siguiente Tabla I se indican los compuestos I obtenidos según la invención.

Los análisis y espectros IR y de RMN han confirmado en cada caso la estructura de los compuestos obtenidos.

Los puntos de fusión se han determinado con ayuda de un aparato Tottoli.

TABLA I





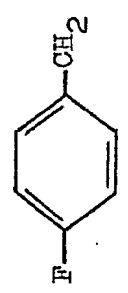
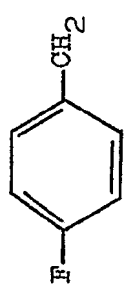
Compuesto No	R	Esquema de reacción	Características Estructura	Benzamida obtenida
1 (ej. 1)		1	(S)(-) Eb ₂₀ = 88º $[\alpha]_D^{20} = -68,5^\circ$ (c=1, DMF)	(S)(-) F = 134-134,5º $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ (c=1, DMF)
2		1	(S)(-) Eb ₁₅ = 106º $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (c=0,5 DMF)	(S)(-) F = 153-153,5º $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$ (c=0,5 DMF)
3		1	(S)(-) Eb ₂₀ = 124º $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c=1, DMF)	(S)(-) F = 123-123,5º $[\alpha]_D^{20} = -99,5^\circ$ (c=0,5 DMF)
4 (ej. 2)		2	(R)(+) Eb ₂₅ = 140º $[\alpha]_D^{20} = +263^\circ$ (c=1, DMF) <small>365</small>	(R)(+) F = 141,5-142º $[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ (c=1, DMF)

TABLA I (continuación)

Compuesto No	R	Esquema de reacción	Características Estructura	Benzamida obtenida
5 (ej. 3)		3	(R)(+) Eb _{0,05} = 92°C $\left[\alpha \right]_{25}^D = +81,89 \quad (c=0,5 \text{ DMF})$	(R)(+) F = 148-148,5°C $\left[\alpha \right]_{25}^D = +92,9 \quad (c=0,6 \text{ DMF})$
6		3	(S)(-) Eb _{0,05} = 90°C $\left[\alpha \right]_{22}^D = -78,29 \quad (c=0,6 \text{ DMF})$	(S)(-) F = 146-146,5°C $\left[\alpha \right]_{25}^D = -91,99 \quad (c=0,6 \text{ DMF})$
7 (ej. 4)	C ₂ H ₅	4	(S)(-) Eb ₂₅ = 78-80°C $\left[\alpha \right]_{25}^D = -86,19 \quad (c=0,6 \text{ DMF})$	(S)(-) F = 185-186°C $\left[\alpha \right]_{25}^D = -66,89 \quad (c=0,5 \text{ DMF})$

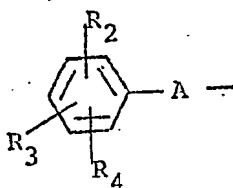
- REIVINDICACIONES -

Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de síntesis estereoespecífica de pirrolidinas ópticamente activas que responden a las fórmulas simétricas I (R) y I (S):



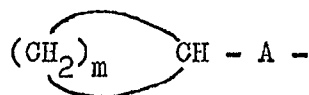
en las que R representa un radical alcohilo CH_2R_1 de 1 a 5 átomos de carbono (teniendo R_1 de 1 a 4 átomos de carbono, o siendo un átomo de hidrógeno); o bien un radical de fórmula:



en la que A es una cadena de alcohileno lineal o ramifi-

Handwritten signature or mark.

cada, de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, sobre todo cloro o fluor, un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; o bien un radical de fórmula:

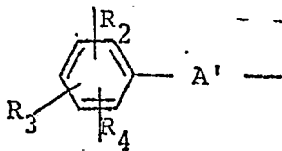


en la que A es una cadena de alcoholeno lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, y m es 2, 3, 4 ó 5; procedimiento caracterizado porque se parte de un ácido aminado, ácido glutámico o prolina (R) ó (S), o de un compuesto derivado de estos últimos (ácido piroglutámico, prolinol), y porque, por una serie de condensaciones, esterificaciones, saponificaciones, amidaciones, ciclizaciones y reducciones, se pasa por pirrolidinas intermedias que comprenden un carbono asimétrico en α respecto a un grupo aminado.

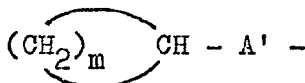
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de prolina (S) ó (R), se la esterifica, y luego se transforma el éster en amida, se acila en el nitrógeno la carbamoil-2-pirrolidina obtenida, con ayuda de un compuesto $R'COOH$ o de uno de sus derivados (cloruro o anhídrido), a acil-1-carbamoil-2-pirrolidina, que se reduce a aminometil-2-pirrolidina I (S) ó (R), que lleva en el átomo de nitrógeno el radical R, teniendo R el significado dado en la reivindicación 1ª, y siendo R' igual a R_1 (H ó alcoholo de 1 a 4

pg

átomos de carbono), o bien:



o bien:



siendo A' = enlace, o alcoholeno de 1 a 3 átomos de carbono.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se parte del ácido glutámico (R) ó (S), se le cicla a ácido R-1-oxo-2-pirrolidinocarboxílico-5 por tratamiento sucesivo con un aldehído R'CHO, reducción y ciclación ácida, se esterifica el ácido obtenido, se transforma el éster obtenido en amida, y se reduce esta última a R-1-aminometil-2-pirrolidina I (R) ó (S), teniendo R el significado dado en la reivindicación 1^a.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se parte del ácido glutámico (S) natural, se le cicliza y racemiza a ácido piroglutámico, se transforma este último a éster alcohólico racémico, se hace reaccionar este último con un compuesto RX (teniendo R el significado dado en la reivindicación 1^a, y siendo X un halógeno), se saponifica la R-1-oxo-2-alcoxicarbonil-5-pirrolidina, se desdobra la R-1-oxo-2-carboxi-5-pirrolidina en el isómero óptico deseado, se esterifi

A handwritten signature or mark at the bottom left of the page.

ca el isómero óptico y luego se amida el éster, y por último se reduce la R-1-oxo-2-carbamoil-5-pirrolidina a R-1-aminometil-2-pirrolidina I (R) ó (S).

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de prolinol (R) ó (S), se le trata con un cloruro de ácido R'COCl (teniendo R' el significado dado en la reivindicación 2ª), se saponifica la función éster del amidoéster obtenido, se transforma la acil-1-hidroximetil-2-pirrolidina obtenida a derivado halogenado, que se trata con nitruro sódico, y se reduce la azida obtenida a R-1-aminometil-2-pirrolidina I (R) ó (S) (teniendo R el significado dado en la reivindicación 1ª).

6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por el hecho de que las reducciones finales se efectúan con ayuda de hidruro doble de litio y aluminio.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado por el hecho de que el desdoblamiento se efectúa con ayuda de hidrazida de L-tirosina.

8ª.- PROCEDIMIENTO DE SINTESIS ESTEREOESPECIFICA DE PIRROLIDINAS OPTICAMENTE ACTIVAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. VII. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

FMM./