

9 ABR.



- 1 -

276331

Memoria Descriptiva

para

una patente de Invención,
por veinte años en España,
a favor de

Dr. A. Wander A.G.

- sociedad suiza -

residente en

Bern - Suiza -

Monbijoustr. 115

por:

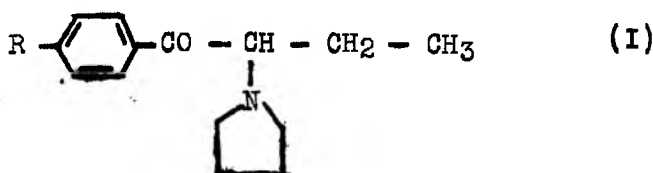
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE α -PIRROLIDINO-VALEROFENONAS"

INVENTOR: Dr. Wilhelm Heffe, de nacionalidad alemana.



276331

El objeto del invento es un procedimiento para la preparación de α -pirrolidino-valerofenonas de la fórmula



en que R significa hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo de metilo o un grupo metoxi, así como sales de estas bases.

5 Las sustancias de la fórmula arriba indicada, respectivamente sus sales, por ejemplo, los halogenuros, poseen buen efecto excitador central sin efectos secundarios indeseados, como efectos circulatorios.

10 Esta acción es muy específica para los compuestos según el invento. Pequeñas desviaciones de la fórmula (I) indicada, según las comprobaciones de la solicitante, conducen a una reducción o a la pérdida del efecto estimulante central o a la presencia de efectos secundarios indeseados, por ejemplo, se pierde el efecto excitador central en los siguientes
15 casos parcial o totalmente:

a) cuando el sustituyente R está en otra posición que en la posición p ó cuando el mismo se presenta varias veces en el núcleo de benzol (por ejemplo 3,4-Di-R ó 3,4,5-Tri-R-compuestos);

20 b) cuando ^{en} el sustituyente R se presentan grupos de alquilo o de alcoxi con más de un átomo de C;



170331

c) cuando el grupo ceto se reduce al grupo hidroxido;

d) cuando el átomo de hidrógeno se sustituye en el átomo C terciario por un grupo alquilo; ó

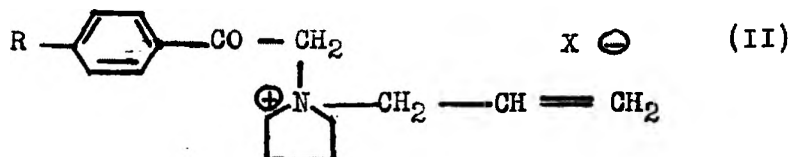
5

e) cuando el grupo propilo en el átomo C terciario se sustituye por un grupo alquilo con menos de 3 átomos de C.

Las α -pirrolidino-valerofenonas (I) según el invento pueden prepararse según diferentes procedimientos.

10

El procedimiento preferente consiste en que se traspone alcalinamente un compuesto cuaternario de amonio de la fórmula II:



en que X significa un resto de ácido, preferentemente un ión de bromo, y el producto de trasposición se hidrata para la saturación del grupo alilo.

15

La trasposición se efectúa en presencia de álcalis o de aminas, preferentemente de lejía de sosa acuosa calentando. La hidratación se efectúa catalíticamente con hidrógeno de modo adecuado, pudiendo utilizarse como catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbón.

20

El compuesto (II) cuaternario de amonio puede obtenerse, por ejemplo, tratando con pirrolidina una α -bromoacetofenona correspondientemente sustituida en el núcleo de

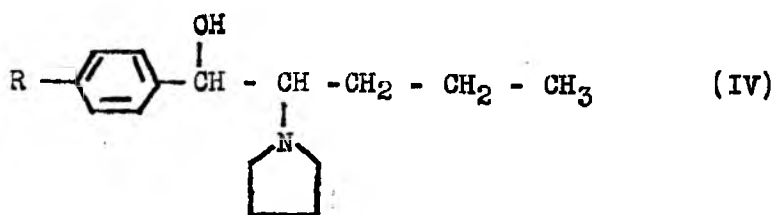


276331

que al reaccionar con pirrolina suministra el producto deseado (I).

5 La formación del epoxi-éter se efectúa adecuadamente en un disolvente orgánico, como metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano y semejantes, preferentemente calentando. Para su reacción con la pirrolidina, que se realiza óptimamente en un recipiente cerrado a temperatura aumentada, no necesita ser aislado el epoxi-éter.

10 Otro procedimiento para la preparación de productos según la fórmula I consiste en que se trata un correspondiente compuesto de hidroxí de la fórmula IV:



15 con un adecuado medio oxidante como ácido crómico o con un bicromato de metal alcalino. La oxidación puede efectuarse, por ejemplo, en un disolvente acuoso conteniendo ácido mineral, a temperatura ambiente, después de lo cual la cetona formada se extrae con un disolvente orgánico y se aísla de la manera usual.

20 Otro procedimiento para la preparación de productos según la fórmula I consiste en que se hace reaccionar una amida de carbonácido, eventualmente mono o disustituida en el nitrógeno, de la fórmula V:



2703

con ácido clorhídrico. Después de esto se evapora hasta secar y se recrystaliza desde metanol-acetona-éter. Se obtiene 38,5 g. de α -pirrolidino-p-metoxi-valerofenona-clorhidrato, punto de fusión 177° C. correspondiente a un rendimiento de 70% de la teoría.

EJEMPLO 2.-

23,1 g. de α -bromo-p-metil-valerofenona, obtenida por bromado de p-metil-valerofenona, se disuelve en 50 ml de benzol y a 0° C se mezcla con 25 ml de pirrolidina. Se cuece durante 20 minutos, se refrigera, lava dos veces con agua, deseca y acidula con aproximadamente 50 ml 2-n de ácido clorhídrico. Después de evaporar se recrystaliza desde metanol-acetona-éter. Se obtiene 22,6 g de α -pirrolidino-p-metil-valerofenona-clorhidrato, punto de fusión 178° C, de acuerdo con un rendimiento de 88,5 % de la teoría.

EJEMPLO 3.-

44 g. de N-p-metoxi-fenacil-N-alil-pirrolidinio-bromuro se trata en el baño maría durante 15 minutos con 100 ml de 2-n lejía de sosa. Se precipita un aceite amarillo, que se extrae con benzol después de enfriado. La solución bezólica desecada se acidula con 2-n de ácido clorhídrico (65 ml). La sal obtenida en la evaporación se recrystaliza a partir de metanol-acetona, obteniendo 35 gr de pirrolidino- α -alilo-p-metoxi-acetofenona-clorhidrato, punto de fusión 183° C, de acuerdo con un rendimiento de 92 % de la teoría.

17,7 g. de esta sustancia se hidrata en 150 ml. de metanol a presión atmosférica y temperatura ambiente en pre-



270331

sencia de 0,5 g de paladio sobre carbón (5%). Después de 25 minutos está absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Por filtrado de la mezcla de reacción, evaporación y recristalización se obtiene 16,1 g de α -pirrolidino-p-metoxi-valerofenona con el punto de fusión de 177°C, correspondiendo a un rendimiento de 90% de la teoría.

EJEMPLO 4.-

47 g. de N-p-metil-fenacil-N-alil-pirrolidinio-bromuro, se calienta con 130 ml de 2-n lejía de sosa durante 20 minutos en el baño maría. Se desprenden gotitas amarillas de aceite, que se sacuden con éter después de la refrigeración. La solución etérica secada con sulfato sódico se evapora en su mayor parte y después se acidula con 2-n de ácido clorhídrico (aproximadamente 75 ml). Después de esto se evapora y recristaliza de metanol-acetona-éter. Se obtiene 36 g de α -alilo- α -pirrolidino-p-metilo-acetofenona-clorhidrato, punto de fusión 196°C correspondiente a un rendimiento de 89% de la teoría.

14 g de esta sustancia se disuelven en 100 ml de metanol y se hidrata a presión atmosférica y temperatura ambiente en presencia de 0,4 g. de paladio sobre carbón (5%). Después de 25 minutos se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se obtiene 12,8 g. de α -pirrolidino-p-metilo-valerofenona-clorhidrato, punto de fusión 178°C, de acuerdo con un rendimiento de 91% de la teoría.

EJEMPLO 5.-

A 60 g. de cloruro de aluminio en 200 ml. de



33331

clorobenzol se añade, a gotas agitando y enfriando ocasional-
mente con agua, 50 g de n-valeroilo-cloruro a 25-30°C. Después
de terminada la reacción se calienta durante media hora en ba-
ño maría en ebullición. Se descompone con mezcla de hielo/agua,
se separa la capa de clorobenzol después de adición de éter y
se lava dejando libre de ácido con agua y solución de bicarbo-
nato. Después de secar con sulfato sódico se destila el resí-
duo, punto de ebullición 140°C/12 mm Hg, rendimiento: 70,3 g,
de acuerdo con 86,2% de la teoría.

10, g de la p-cloro-n-valerofenona obtenida de
esta manera en 30 ml de cloroformo se hacen reaccionar con 2,6
ml de bromo en 10 ml de cloroformo. La solución lavada con
agua y secada sobre sulfato sódico, se evapora. El residuo se
disuelve en 30 ml de benzol y se mezcla enfriando con 10,5 ml
de pirrolidina. Después de reposar durante 3 horas a 20°C se
calienta durante media hora sobre el baño maría hirviendo. La
capa inferior se separa, se lava la capa de benzol con poca
agua y se seca sobre sulfato sódico. El residuo de la solución
de benzol se acidula débilmente con 22 ml de 2-n de ácido clor-
hídrico y se evapora hasta que se seque. El clorhidrato crudo
se digiere para la decoloración con acetona fría y se recrís-
taliza desde acetona al 94%. Se obtiene 9,4 g. de pirrolidino-
p-cloro-n-valerofenona-clorhidrato con el punto de fusión
203-208°C (sinterización desde 190°C), correspondiendo a un ren-
dimiento de 61% de la teoría.

EJEMPLO 6.-

A 750 g. de n-valerofenona en 2,5 l de clorofor-



270331

5 mo, que se encuentran en una cápsula de porcelana de 10 l. en fuerte agitación, se deja gotear 235 ml. de bromo en 500 ml de cloroformo durante 35 minutos; todavía se sigue agitando otros 15 minutos. La solución de cloroformo de color amarillo claro se lava para dejarla libre de ácido con agua y solución de bicarbonato, se seca sobre sulfato sódico y el cloroformo se separa por destilación lo más posible. Se obtiene 1104 g. de α -bromo-valerofenona cruda con $K_p.22$ 159°C, de acuerdo con un rendimiento de 99% de la teoría.

10 275 g. de este compuesto en 700 ml. de benzol se mezclan a 0°C con 220 ml de pirrolidina (2,3 mol). Después de pocos minutos se produce calentamiento, después de lo cual se enfría brevemente colocando en hielo. Después de reposo de 3 horas a temperatura ambiente, se vuelve a cocer durante 15 minutos. La solución enfriada se agita dos veces con poca agua, se seca la solución de benzol sobre sulfato sódico y se destila separando el benzol. El residuo se acidula débilmente con 525 ml de 2-n de ácido clorhídrico y la solución se evapora hasta que se seque. Por tratamiento con acetona se obtiene 248 g. y por elaboración de las lejías madre de acetona se obtiene otros 26 g. de α -pirrolidino-n-valerofenona-monohidrato-clorhidrato, de acuerdo con un rendimiento de 85% de la teoría.

25 α -pirrolidino-n-valerofenona-clorhidrato y su hidrato son casi insolubles en acetona, fácilmente solubles en agua, metanol y alcohol. Se dejan recrystalizar muy bien desde la cantidad quintuple de acetona con adición de aprximadamente 1 mol de H₂O. Se obtiene directamente 91-94% del pro-



270331

ducto crudo en sustancia pura y después de elaboración de la lejía madre se obtiene 98%. La sustancia así obtenida tiene el punto de fusión 104-106°C, que, después de expulsar 6% de H₂O, se eleva a 169-170°C (forma deshidratada).

5 EJEMPLO 7.-

19 g del epoxi-metil-éter obtenido por reacción de α -bromo-valerofenona con metilato sódico se calienta en el autoclave durante 7 horas a 180°C. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se sacude con benzol. La fase orgánica se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico, se acidula con 2-n de ácido clorhídrico y al vacío se evapora hasta secarse. Al recrystalizar desde acetona se obtiene 16 g de α -pirrolidino-valerofenona-monohidrato-clorhidrato, punto de fusión 104-106°C.

15 EJEMPLO 9.-

Una solución Grignard, obtenida de 17 g. de bromobenzol en 100 ml. de éter absoluto y 2,5 g de virutas de magnesio, se mezcla agitando y enfriando lentamente con una solución de 14 g de α -pirrolidino-amida del ácido valerianico en 150 ml de dioxano absoluto. La mezcla se calienta agitando durante 10 horas en reflujo. Se descompone el producto de reacción con hielo y ácido clorhídrico diluido, se agita sacudiendo la fase orgánica dos veces con ácido clorhídrico diluido, los extractos clorhídricos reunidos se hacen alcalinos con lejía de sosa diluida y se sacude extrayendo con benzol. La solución benzólica se elabora ulteriormente como en el ejemplo 7, obteniendo 17 g del mismo producto que en el ejemplo 7.



273331

EJEMPLO 9.-

19 g de 1-fenil-2-pirrolidino-pentanol-1
 disuelto en una mezcla de 50 ml de agua y 6 ml de ácido sulfú-
 rico concentrado se mezclan lentamente agitando con una solu-
 5 ción de 10 g de bicromato sódico en una mezcla de 50 ml de
 agua y 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reac-
 ción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Después
 se establece alcalinamente y se extrae agitando con benzol.
 La solución benzólica se elabora ulteriormente como en el ejem-
 10 plo 7, obteniendo 15g del mismo producto que en el ejm. 7.

EJEMPLO 10.- Preparación de tabletas.

110 g. del producto obtenido según el ejem-
 plo 1 se amasan con 1221 g. de lactosa pulverizada, 22 g de
 aceite de parafina y una solución de 22 g de gelatina en 130
 15 ml de agua y se granula a través de la criba 16. El granulado
 se seca a 40°C y se clasifica a través de la criba 12.

El tableteado se efectúa empleando la siguien-
 te composición:

Peso en seco del granulado	1357	g
Amyl. Maydis	190,0	g
Talco de estearina	11,0	g
Talco	78,0	g
Estearato de magnesio	9,0	g
Sacarina soluble	7,7	g
Oleum Menthae pip.	44	gotas
Lactosa preparada	<u>953,3</u>	g
	2 606,0	g

20

25



276331

La sacarina soluble se pulveriza finamente en el mortero y se mezcla uniformemente con almidón de maíz. El aceite de menta se diluye con 10 ml de éter y la solución se absorbe en talco y se mezcla hasta que el éter se haya evaporado.

5

Los granulados se mezclan, se añaden a ello por cribado medios expansores, lubricantes y concentrados y todo ello se mezcla bien. La mezcla terminada se prensa en tabletas de 9 mm de diámetro con raya de partición en cruz sin borde de estampación, con peso de 0,24 g. en la máquina de comprimidos Henning.

10

...

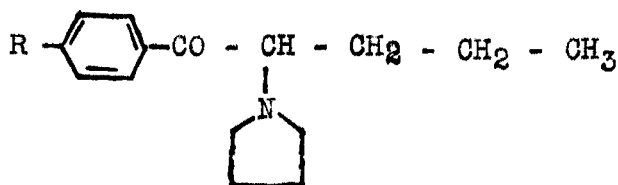


N O T A

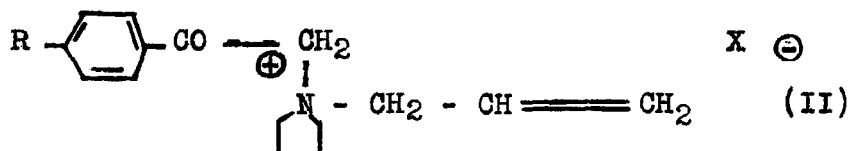
276331

La presente patente de invención comprende de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de α -pirrolidino-valerofenonas de la fórmula I:

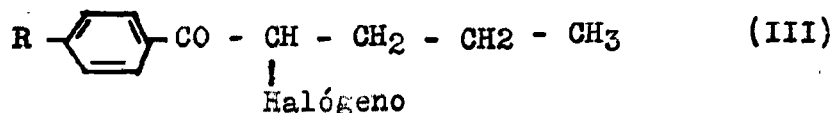


5 en R significa hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo de metilo o un grupo de metoxi, así como de sales de estas bases, caracterizado porque se traspone alcalinamente un compuesto cuaternario de amonio de la formula II:



10 en que X representa un resto de ácido, se hidrata el producto de trasposición y el producto de hidratación se obtiene como base libre o en forma de una sal se adición de ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata una α -halógeno-valerofenona de la fórmula III:



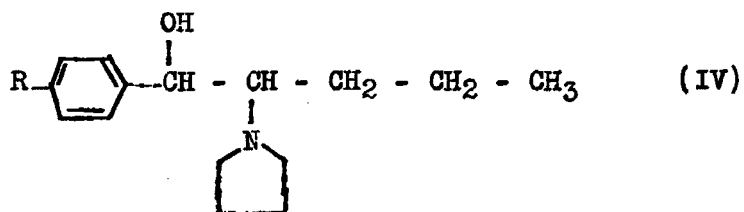
15 bien sea directamente o después de una precedente reacción con un alcoholato de metal alcalino, con pirrolidina y se obtiene la pirrolidino-valerofenona producida como base libre



276331

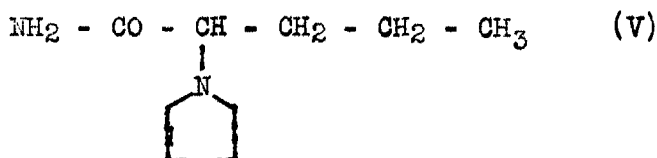
o en forma de una sal de adición de ácido.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata con un medio de oxidación a un compuesto hidroxilo de la fórmula IV:



5 para transformar el grupo hidroxilo en el grupo ceto, y porque la pirrolidino-valerofenona formada se obtiene como base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una amida de carbon-ácido eventualmente mono o disustituida en el nitrógeno de la fórmula V:



15 en condiciones deshidratadas con p-R-fenilmagnesio-halogenuro, se hidroliza el compuesto organometálico formado y el producto se obtiene como base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

5.- Procedimiento para la preparación de α -pirrolidino-valerofenonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

20 Consta esta memoria de quince hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

CARLOS HOEB
P.P.

Madrid a 9 de abril de 1.962.