



F2

2 ENE 1963

277937

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 4 de Junio de 1962, con el No. 277.937

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de: PARKE DAVIS & COMPANY, entidad norteamericana, establecida en: Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América, por:

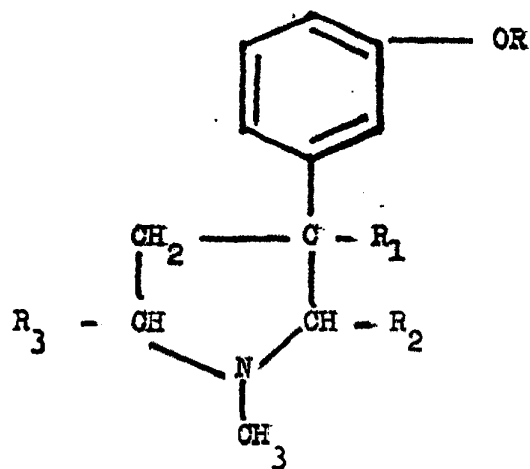
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE PIRROLIDINA"

Este invento se refiere a métodos para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina y sus sales por adición de ácido. Más particularmente, el invento se refiere a métodos para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina que, en su forma de base libre, tienen la fórmula,

5



5



10

15

20

donde R representa hidrógeno, alcoholo bajo o alcenoilo bajo, R_1 representa un radical alcoholo que contine de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, y R_2 y R_3 representan ca da uno hidrógeno o radicales alcoholo que contienen 1 ó 2 átomos de carbono, siendo dicho R_2 hidrógeno cuando R_3 es un radical alcoholo y siendo dicho R_3 hidrógeno cuando R_2 es un radical alcoholo. Los compuestos preferidos del in-
vento desde el punto de vista de la actividad farmacológica ca unida a la facilidad de fabricación son aquellos en los que R es hidrógeno, metilo o acetilo, R_1 es n-propilo y R_2 y R_3 son ambos hidrógeno.

25

30

Las bases libres de los compuestos de pirrolidina que tienen la fórmula dada arriba reaccionan con una di-
versidad de ácidos orgánicos e inorgánicos produciendo sa les por adición de ácido. La formación de sal se realiza convenientemente haciendo reaccionar la base libre del compuesto de pirrolidina con un ácido en un disolvente no reactivo. Las sales por adición de ácido pueden convertir se en las bases libres por reacción con reactivos alcali-
nos, tales como carbonato sódico, hidróxido sódico y car-
boxato potásico. Algunos ejemplos de las sales de pirroli

277937

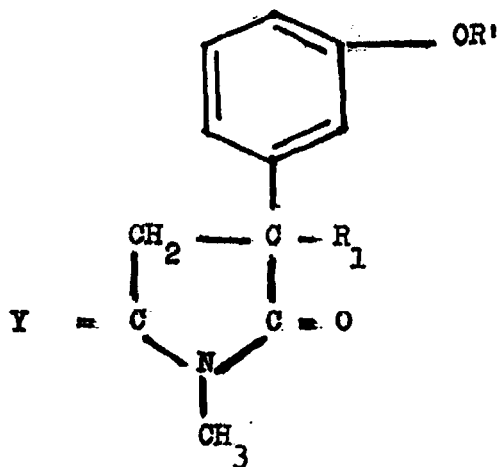


dina, por adición de ácido farmacéuticamente aceptables,
del invento, que pueden usarse para fines medicinales son:
hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, citrato,
acetato, tartrato, benzoato, sulfamato, maleato, malato,
5 gluconato, ascorbato y toluenosulfonato. Las bases libres
y las sales por adición de ácido pueden existir en formas
asimétricas. Desde un punto de vista práctico, se suele
emplear la forma óptica racémica, aunque, en general, el
isómero óptico *levo* posee un mayor grado de actividad que
10 el correspondiente isómero *dextro* o que el racemato. Se
sobreentenderá que el invento se extiende a los isómeros
ópticos separados así como a las sustancias racémicas o
sin desdoblar.

Los compuestos del invento poseen actividad anal-
15 gésica útil y tienen la facultad de aliviar los dolores in-
tensos sin producir los múltiples efectos secundarios de
los analgésicos a base de alcaloides. En comparación con
las sustancias alcaloides, tal como morfina y codeína,
no tienen tendencia a producir adicción. Pueden adminis-
20 trarse por vía oral o parenteral. Las sales por adición
de ácido se prefieren cuando se desee mayor solubilidad
en agua.

De acuerdo con el invento, los compuestos de pi-
rrrolidina de la fórmula anterior, donde R es hidrógeno o
25 alcoholo bajo y R₂ es hidrógeno, se preparan reduciendo
el compuesto cetónico de fórmula,

27793



10 con un hidruro de metal complejo, tal como hidruro de alu-
minio y litio; donde Y representa $=O$, $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ o $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ alcoholo
(1 ó 2 carbonos), R' es hidrógeno, alcoholo o acilo bajos,
y R₁ tiene la misma significación señalada arriba. La
reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto
15 cetónico con el hidruro de metal complejo en un disolven-
te anhidro inerte, tal como éter, tetrahidrofurano, dioxo
no o análogo, seguida de la descomposición del producto
con agua o un medio acuoso ácido o alcalino. La concentra-
ción de hidruro puede variar considerablemente. Para al-
20 canzar los resultados óptimos, se emplea por lo menos uno,
y preferiblemente, de 3 a 6, equivalentes del hidruro metá-
lico complejo. La temperatura de la reacción está igual-
mente sujeta a considerable variación. De modo convenien-
te, la reacción a base de reductor hidruro se realiza a
25 una temperatura comprendida entre los límites de 0° C. y
el punto de ebullición del disolvente empleado. Cuando la
reducción se hace sobre un compuesto cetónico donde R' es
acilo, el grupo acilo se elimina y el compuesto de pirro-
licina obtenido es un compuesto en el que R es hidrógeno.
30 En tales casos, se comprenderá que la naturaleza del gru-

277937



po acilo en el material de partida no tiene importancia y, por consiguiente, R' puede incluir grupos tales como bencilo, fenalcanoilo, ciclohexanoilo y sus derivados sustituidos, así como grupos alcanilo bajos.

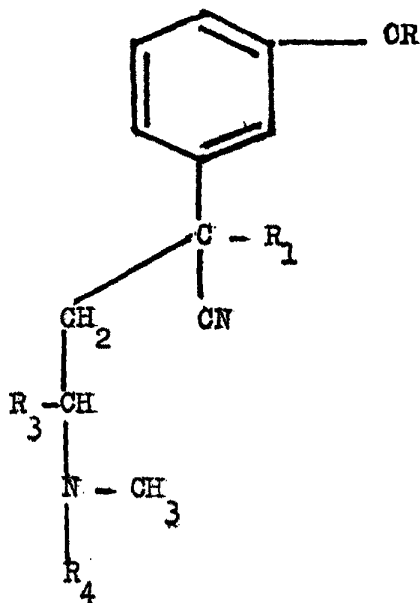
5 Los compuestos cetónicos empleados como materiales de partida en el procedimiento anterior pueden prepararse por varios procedimientos diferentes. Por ejemplo, los materiales de partida de succinimida (donde Y=O) pueden prepararse condensando una m - alcoxilfenilalcoholceto
10 na con cianacetato de etilo para formar un derivado alquilidénico. El derivado alquilidénico se hace reaccionar con cianuro potásico para producir el correspondiente compuesto dicianoéster que luego se hidroliza con ácido acuos
15 o para pasar al ácido tricarbóxico correspondiente. La descarboxilación por medio de calor da el ácido α -(m - alcoxilfenil)- α -alcoholsuccínico que, después de calentar con metilamina bajo condiciones de cierre de anillo, da la N-metil- α -(m - alcoxilfenil)- α -alcoholsuccinimida deseada. Este último compuesto puede convertirse en la correspondiente N-metil- α -(m - hidroxifenil)- α - alcoholsuc
20 cinimida por ebullición con ácido bromhídrico, y el m - hidroxiderivado puede acilarse para obtener la N-metil- α -(m-aciloxifenil)- α - alcoholsuccinimida.

25 Los materiales de partida de 2-pirrolidona (donde Y no es = O) pueden prepararse haciendo reaccionar un (m - aloxilfenil)-(alcohol)acetonitrilo con sodamida para producir el derivado de sodio, haciendo reaccionar el derivado de sodio con óxido de etileno, ciclizando el α -(m - aloxilfenil)- α -alcohol- γ -hidroxibutironitrilo con
30 ácido, hidrolizando el 2-imino-3-(m - metoxifenil)-3-alco-

277937

hiltetrahidrofurano resultante para pasar a la correspondiente γ -hidroxi- α -(m-alcoxifenil)- α -alcoholbutirolactona por calentamiento de la mezcla de ciclización, y calentando esta última sustancia con metilamina a una temperatura de 180-200° C. Los compuestos correspondientes de m-hidroxifenilo y m-aciloxifenilo pueden prepararse a partir del compuesto m-metoxifenilo como se ha descrito en el párrafo anterior.

Igualmente de acuerdo con el invento, se preparan los compuestos de pirrolidina del invento, donde R_2 es hidrógeno, por ciclización reductiva de un compuesto aminonitrilo de fórmula,



o una sal por adición de ácido del mismo; donde R_4 representa hidrógeno, bencilo o un grupo bencilo sustituido y R , R_1 y R_3 tienen la misma significación dada anteriormente. La ciclización reductiva se verifica usando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación. Algunos de los catalizadores de hidrogenación que pueden

*

5

10

15

20

25

30

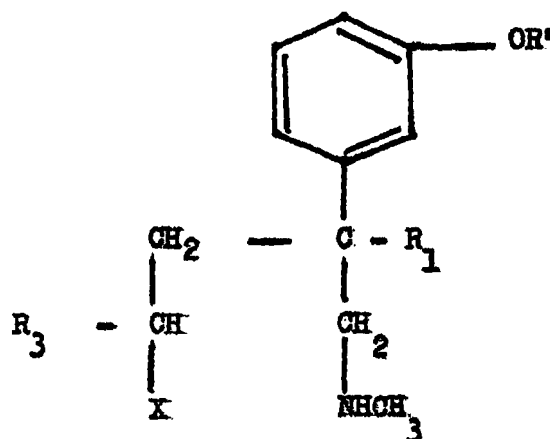
usarse son óxido de paladio, paladio sobre carbón, níquel Raney, cobalto Raney, y rodio sobre carbón. La reducción se verifica preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, tal como metanol, etanol, y otros disolventes de hidrogenación corrientes, tal como tetrahidrofurano y dioxano. La temperatura y las presiones de hidrógeno gaseoso pueden variar dentro de amplios límites y dependen de la reactividad del catalizador de hidrogenación y de la naturaleza del material de partida que se emplee. Por ejemplo, cuando se usa un catalizador de paladio, la reducción se realiza preferiblemente bajo condiciones ácidas para evitar la posibilidad de envenenamiento del catalizador, pero puede usarse cualquiera de los aminonitrilos de la fórmula general anterior. Cuando se usa un catalizador de níquel Raney, cobalto Raney, o rodio, la reducción debe hacerse en medio neutro o alcalino, y el material de partida debe ser un material en el que R_4 sea hidrógeno. Los catalizadores de paladio y rodio se emplean preferiblemente con presiones de hidrógeno de una a seis atmósferas y temperaturas comprendidas entre 30 y 75° C., mientras que los catalizadores de níquel Raney y cobalto Raney se usan preferiblemente con presiones de hidrógeno de 100 atmósferas o más, y a una temperatura de 75 a 100° C. Al hacer la reducción en medio ácido, puede usarse una sal por adición de ácido del material de partida aminonitrilo. En tales casos, el compuesto de pirrolidina se encuentra presente en la mezcla de reacción como sal por adición de ácido y puede aislarse bien sea en esta forma o bien en forma de base libre.

Los compuestos de aminonitrilo, usados como mate-



riales de partida en el procedimiento anterior pueden prepararse de varias maneras; por ejemplo, haciendo reaccionar un m -RO-fenil- R_1 -acetonitrilo con sodamida para producir el correspondiente derivado sódico y haciendo reaccionar luego esta última sustancia con el cloruro de β - R_4 -metilamino- β - R_3 -etilo apropiado.

Otro método para producir los nuevos compuestos de pirrolidina del invento donde R_2 es hidrógeno, comprende la ciclización de un compuesto halocamina de fórmula



o una sal por adición de ácido del mismo; donde R_1 y R_3 tienen la misma significación dada arriba, R' es hidrógeno, alcohilo o acilo bajo, y X es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo. Esta ciclización se realiza en presencia de un agente de condensación básico, bien sea en medio acuoso o bien anhidro. Algunos ejemplos de los muchos agentes de condensación básicos que pueden usarse son las bases inorgánicas, tal como hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalino, y amidas de metal alcalino y



bases orgánicas, tal como aminas orgánicas terciarias, co
mo trietilamina y N-metilpiperidina, alcóxidos de metal
alcalino y análogos. Cuando se usa la base libre del com-
puesto halocamina, no es necesario emplear un agente de
5 condensación básico separado, ya que el grupo metilamino
de la halocamina puede servir por sí mismo como agente de
condensación alcalino. Se sobreentenderá que el término
"agente de condensación básico" incluye también el com-
puesto halocamina. En tales casos, la pirrolidina formada
10 está presente en la mezcla de reacción como sal hidrohala-
ro. La reacción puede realizarse en agua, alcoholes acuo-
sos, alcoholes, dioxano, benceno, tolueno y análogos. La
temperatura de reacción no es crítica. Pero, la reacción
se realiza preferiblemente a una temperatura elevada y,
15 preferiblemente comprendida entre 50 y 100° C., aproxima-
damente. Cuando la reacción se verifica en medio acuoso y
R¹ es un grupo acilo, se obtiene la correspondiente 1-me-
til-3-(m-hidroxifenil)-3-alcohol-5-R₃-pirrolidina debido
a la hidrólisis simultánea del grupo acilo. Así, pues
20 cuando R¹ es un grupo alcenoilo y la sustancia deseada el
correspondiente compuesto de 3-m-alcenoiloxifenil pirroli-
dina, se realiza la reacción en condiciones no hidrolíti-
cas, es decir, en condiciones anhidras. Cuando el material
de partida es una sal por adición de ácido, se emplea un
25 equivalente adicional del agente de condensación alcalino
para liberar el grupo amino para la reacción. Las sales
por adición de ácido son los materiales de partida prefe-
ridos para el procedimiento.

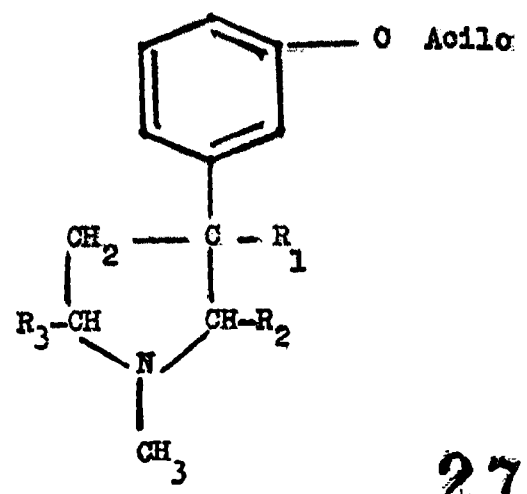
Los compuestos halocamina empleados como materia-
30 les de partida en el procedimiento arriba descrito pueden

277937

prepararse de varias maneras. Uno de los métodos se funda en hacer reaccionar el derivado sódico del *m*-alcoxi-fenil- R_1 -acetonitrilo con óxido de etileno u óxido de 1,2-propileno, reducir el *m*-alcoxi-fenil- R_1 - β -hidroxietil-acetonitrilo resultante con hidruro de aluminio y litio para dar el correspondiente aminoalcohol, N-metilar el aminoalcohol por reacción con formiato de etilo y reducir con hidruro de aluminio y litio, y finalmente halogenar el N-metilaminoalcohol con un agente halogenante, tal como cloruro de ticonilo.

En lugar de halogenar el aminoalcohol con haluro de ticonilo, puede calentarse la N-metil- β -(*m*-alcoxi-fenil)- R_1 - ω -hidroxibutilamina con un exceso de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante para obtener el hidrobromuro de la N-metil- β -(*m*-hidroxifenil)- R_1 - ω -bromobutilamina. Si se desea, el grupo *m*-hidroxil contenido en esta sustancia puede acilarse con un haluro o anhídrido de acilo.

Los nuevos compuestos de pirrolidina del invento en que R es hidrógeno pueden obtenerse por hidrólisis de un éster de fórmula

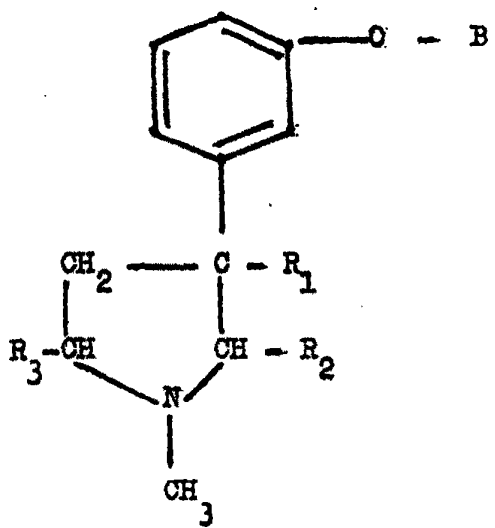


277937



o una sal por adición de ácido del mismo, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen la misma significación dada arriba. La hidrólisis puede efectuarse en medio ácido o alcalino. Se prefieren condiciones ácidas. El reaccionante preferido para realizar la hidrólisis es un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como reaccionantes alcalinos pueden usarse los hidróxidos, carbonatos y alcóxidos de metal alcalino y los hidróxidos de metal alcalinotérreo. La reacción se verifica usualmente en agua, pero pueden emplearse también mezclas acuosas de disolventes orgánicos inertes miscibles con agua, tal como metanol, etanol y dioxano. Estos últimos son particularmente ventajosos cuando la reacción se realiza en condiciones alcalinas a causa de que solubilizan el material de partida.

Los compuestos del invento donde R es hidrógeno pueden obtenerse también calentando un éter de fórmula,

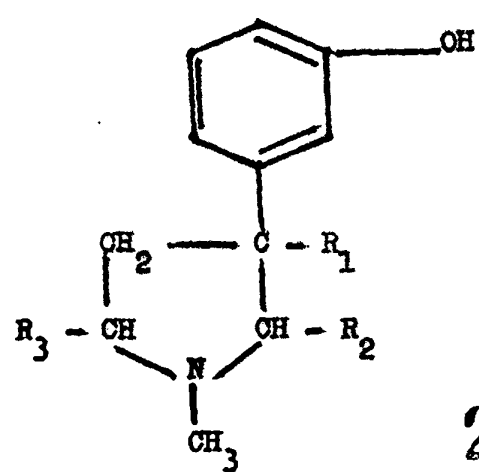


o una sal por adición de ácido del mismo, con un agente ácido capaz de escindir enlaces éter; donde B representa

2 FEB 1963

un grupo alcoholo, fenilo, fenalcoholo, cicloalcoholo o hidrocarburo análogo o hidrocarburo sustituido, y R_1 , R_2 y R_3 tienen la misma significación dada arriba. La naturaleza de la mezcla del grupo B y la de los sustituyentes, si los hay, carece de importancia, puesto que se elimina durante el curso del procedimiento. Algunos de los reaccionantes que pueden usarse para llevar a cabo la reacción son ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y cloruro de aluminio en nitrobenceno. El ácido bromhídrico de punto de ebullición constante es el reaccionante preferido y, cuando se usa este reaccionante, conviene calentar a reflujo la mezcla de reacción durante un plazo de una a ocho horas, aproximadamente. En este caso el ácido bromhídrico sirve también como disolvente para la reacción.

Los nuevos compuestos de pirrolidina del invento en que R es alcoholo bajo pueden obtenerse también acilando el grupo hidroxilo contenido en un hidroxil-compuesto de fórmula,



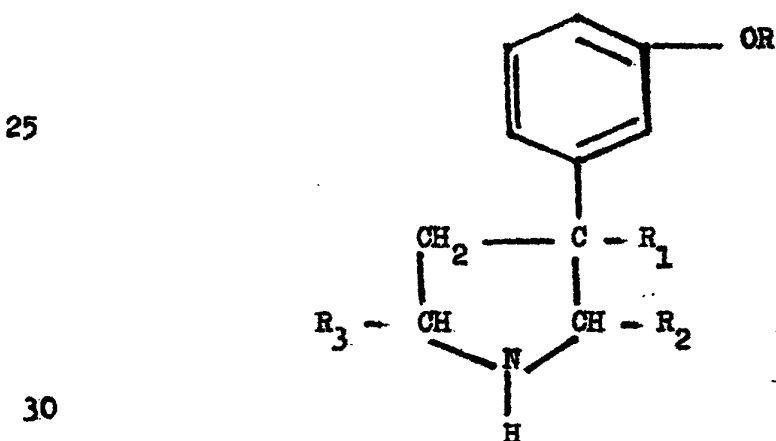
277937

o una sal por adición de ácido del mismo, con un ácido alifático bajo, o un derivado reactivo del mismo; donde R_1 ,



5 R_2 y R_3 tienen la misma significación dada arriba. Algunos ejemplos de agentes acilantes útiles son los anhídridos y haluros de ácido de ácidos alcanoicos bajos, específicamente anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, anhídrido propiónico, y bromuro de butirilo. Para conseguir resultados óptimos, se emplea por lo menos un equivalente, y preferiblemente, un exceso, del agente acilante por cada equivalente del hidroxicompu-
 10 vto. De modo típico, el agente acilante sirve como disolvente para la reacción, aunque pueden emplearse también disolventes inertes, tal como éter, benceno, y análogos. Si se desea, la acilación de los hidrocompuestos puede hacerse en presencia de una base; por ejemplo, una base orgánica, tal como tristilamina o piridina, o una base inor-
 15 gánica, tal como hidróxido sódico. Convenientemente, la acilación se realiza a una temperatura comprendida entre 0 y 120° C. Sin embargo, la temperatura de la reacción no es particularmente crítica pudiendo usarse temperaturas por encima y por debajo de las indicadas.

20 Otro método para producir los compuestos del invento comprende metilar el grupo amino de una pirrolidina de fórmula,



277937



o una sal por adición de ácido de la misma por reacción con un agente N-metilante; donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen la misma significación dada arriba. Esta metilación puede hacerse usando cualquiera de los agentes de N-metilación conocidos, tal como, por ejemplo, haluros o sulfatos de metilo, p-toluenosulfonato de metilo, formaldehído y mezcla de formaldehído-ácido fórmico. Cuando se usa un haluro de metilo, sulfato dimetílico o p-toluenosulfonato de metilo como agentes de metilación, la reacción se verifica preferiblemente en un disolvente orgánico. Entre los varios disolventes adecuados para este fin pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y análogos; alcoholes de punto de ebullición bajo como el metanol, isopropanol y análogos, cetonas de punto de ebullición bajo, tal como acetona, metiletilcetona y análogos; así como dimetilformamida y disolventes similares. Las proporciones relativas de los reaccionantes pueden variar dentro de amplios límites pero se prefiere emplear un ligero exceso del agente metilante. La temperatura de la reacción no es particularmente crítica. Se prefieren temperaturas que pasen de 150 y lleguen hasta 175° C. Convenientemente, la reacción se realiza a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Si se desea, la metilación puede hacerse en solución acuosa bajo condiciones alcalinas usando sulfato dimetílico. Este método es recomendable, de preferencia, únicamente cuando R es un grupo alcohilo bajo.

Cuando se usa formaldehído como agente de metilación, la reacción se verifica sobre una sal de ácido mineral del compuesto de pirrolidina. La reacción puede efec-



tuarse en medio acuoso o en medio anhidro. El formaldehido puede suministrarse a la mezcla de reaccion como tal en forma de una solucion concentrada acuosa, o crearse in situ a partir, por ejemplo, de paraformaldehido.

5 Cuando la reaccion se verifica en medio anhidro, puede mezclarse simplemente la sal de acido mineral de pirrolidina seca con paraformaldehido y calentar la mezcla seca hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. La sal por adición de ácido preferida para uso en este
10 método de N-metilación es hidrocioruro de la pirrolidina.

Quando se usa mezcla de formaldehido-ácido fórmico como agente metilante, la reaccion se verifica en condiciones acuosas. La temperatura se controla preferiblemente entre 70 y 125°C., y se usa suficiente mezcla de
15 formaldehido-ácido fórmico para que actúa como disolvente para la reaccion. Las cantidades relativas de formaldehido-ácido fórmico no son criticas. Normalmente, se usan aproximadamente dos partes de ácido fórmico por cada parte de formaldehido. El formaldehido puede suministrarse a
20 la mezcla de reaccion como tal, preferiblemente en forma de una solucion acuosa, o puede crearse in situ, por ejemplo, a partir de paraformaldehido.

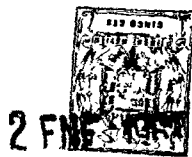
Los compuestos de pirrolidina N-insustituídos usados como materiales de partida en el procedimiento anterior pueden prepararse de varias maneras. Por ejemplo,
25 puede hacerse reaccionar un α -(m-alcoxifenil)- α -alcohol acetnitrilo con óxido de etileno, seguido de reduccion del hidroxinitrilo resultante con hidruro de aluminio y litio para obtener la correspondiente hidroxiamina. La
30 hidroxiamina puede convertirse en la halocamina por trata-



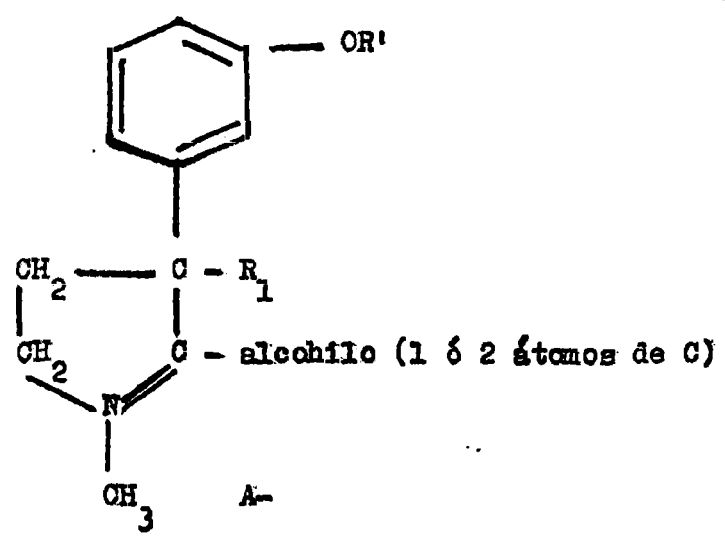
miento con cloruro de tionilo y la haloamina ciclizarse por tratamiento con álcali para obtener la 3-(m-alcoxi-
 fenil)-3-alcoholpirrolidina deseada. Si se usa óxido de
 1,2-propileno en esta secuencia de reacción en lugar de
 5 óxido de etileno, el producto que resulta es la correspon-
 diente 5-metil-3-(m-alcoxi-fenil)-3-alcoholpirrolidina.
 Otro método para obtener estos materiales de partida se
 funda en tratar un α -(m-alcoxi-fenil)- α -alcoholacetonitrilo
 con 1,2-dicloroetileno y cierre de anillo reductivo
 10 del cloronitrilo resultante con hidruro de aluminio y litio
 para dar la 3-(m-alcoxi-fenil)-3-alcoholpirrolidina.
 Según otro procedimiento, el tratamiento de un ácido α -(m-
 alcoxi-fenil)- α -alcoholsuccínico con benzilamina segui-
 do de reducción del derivado succinimida resultante con
 15 hidruro de aluminio y litio, da la correspondiente N-ben-
 cilpirrolidina. Esta sustancia, por hidrogenolisis catali-
 tica del grupo bencilo, da la 3-(m-alcoxi-fenil)-3-alcohol-
 pirrolidina. Las 3-(m-alcoxi-fenil)-3-alcoholpirrolidinas
 pueden convertirse en las correspondientes 3-(m-hidroxife-
 20 nil)-3-alcoholpirrolidinas y/o 3-(m-alcoxi-fenil)-3-
 alcoholpirrolidinas por escisión del alcoxigrupo con áci-
 do bromhídrico, seguido de acilación, si se desea, del
 grupo hidroxil con un agente acilante.

Igualmente de acuerdo con el invento, los nuevos
 25 compuestos de pirrolidina donde R₃ es hidrógeno y R₂ es
 un radical alcohilo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono
 pueden obtenerse por reducción del doble enlace contenido
 en el anillo heterocíclico de un compuesto 1-pirrolinio
 de fórmula,

277937



5
10



15
20
25
30

donde A- es un anión, preferiblemente ión yoduro, R' es hidrógeno, alcoholo o acilo bajo, y R₁ tiene la misma significación que se ha dado arriba. La reducción puede efectuarse con varios agentes reductores. Por ejemplo, puede verificarse la reducción catalíticamente con hidrógeno gaseoso a presión o con un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de aluminio y litio. La reducción con un hidruro metálico complejo se realiza haciendo reaccionar el compuesto de pirrolidina con el hidruro en un disolvente anhidro inerte, tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano o análogos, seguido de descomposición del producto de reducción con agua o un medio acuoso ácido, neutro o alcalino. La concentración de hidruro puede variar considerablemente. Para conseguir resultados óptimos, hay que emplear por lo menos 1 equivalente del hidruro metálico complejo, y preferiblemente de 3 a 6. La temperatura de la reacción está análogamente sujeta a variación considerable. Convenientemente, la reacción, cuando se emplea un reductor de hidruro, se lleva a cabo entre los límites de 0 a 100 °C. y el punto de ebullición del disolvente empleado.



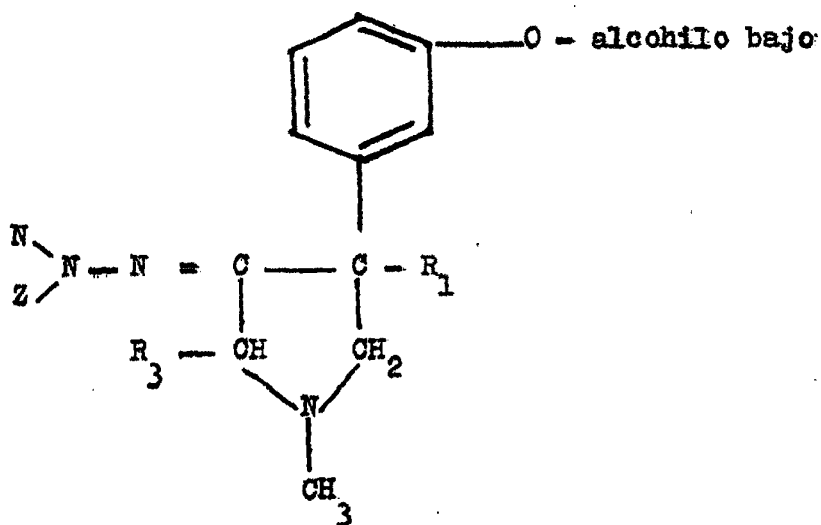
2 277937

5 Cuando la reducción se verifica sobre un compuesto de pi-
rrrolinio donde R' es acilo, usando un hidruro metálico
complejo, el grupo acilo se elimina y el compuesto de pi-
rrrolidina que se obtiene es un compuesto en el que R es
10 hidrógeno. En tales casos, se comprenderá que la naturale-
za del grupo acilo en el material de partida carece de im-
portancia y, por consiguiente, R' pueda incluir grupos ta-
les como benzilo, fenilaceto, ciclohexanoilo y sus de-
rivados sustituidos, así como grupos alcenoilo bajos. Co-
mo se ha indicado, la reducción de acuerdo con el invento
puede hacerse también por medio de hidrógeno gaseoso bajo
presión y temperatura elevadas en presencia de un disol-
vente orgánico no reactivo y un catalizador de hidrogena-
15 ción conveniente. Algunos ejemplos de los catalizadores
de hidrogenación que pueden usarse son paladio sobre car-
bono, platino sobre carbono, rodio sobre carbono, óxido
de platino y níquel Raney. Con estos catalizadores, la re-
ducción pueda efectuarse a una temperatura entre unos 25
y unos 75° C. y una presión de hidrógeno gaseoso de dos a
20 seis atmósferas. Como disolventes pueden usarse agua, me-
tanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y análogos, así
como mezclas de los mismos.

25 Los compuestos de pirrolinio empleados como mate-
riales de partida en el procedimiento anterior pueden pre-
pararse como sigue: Se hace reaccionar un α -(m-alcóxife-
nil)- α -alcohilacetoniitrilo con 1,2-dicloroetileno para
obtener el correspondiente cloronitrilo que, después de
reacción con un haluro de alcoholmagnesio, da una clorcimi-
na. La clorcimina se cicliza a pirrolina y la pirrolina se
30 metila con yoduro de metilo para obtener el yoduro de 1-me-

til-3-(m-alcoxifenil)-2,3-dialcohol-1-pirrolinio deseado. El yoduro de pirrolinio puede interconvertirse, si se desea, en otras sales usando métodos de cambio aniónico.

Los compuestos del invento donde R es alcohol bajo y R₂ es hidrógeno pueden obtenerse también por calentamiento de un derivado de 4-pirrolidona de fórmula,



con un catalizador alcalino; donde Z representa hidrógeno o $-CONH_2$ y R₁ y R₃ tienen la misma significación dada arriba. Como catalizadores alcalinos, pueden usarse hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinos. El modo más conveniente de realizar la reacción es en disolvente de alto punto de ebullición (150° C. o más), tal como dietilenoglicol, alcohol octílico, trietanolamina, éteres de dietilenoglicol y análogos. También pueden usarse disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición, tal como etanol y n-propanol, pero la temperatura de la reacción exige una vasija cerrada cuando se usan tales disolventes. La reacción se efectúa a una

20

25

30

277937

ta. Si se desea, la hidrazona o semicarbazona, empleables como materiales de partida, pueden crearse in situ a partir de hidrazina o semicarbazida y el correspondiente compuesto de 4-cetopirrolidina. Otra modificación se funda sencillamente en calentar una mezcla del compuesto de 4-cetopirrolidina, hidrazina y el catalizador alcalino a la temperatura de reacción, en vez de calentar primero a baja temperatura para formar la hidrazona y luego a temperatura de reacción mayor.

Los compuestos de 4-cetopirrolidina y sus derivados de hidrazona y semicarbazona usados como materiales de partida en el procedimiento anterior pueden prepararse haciendo reaccionar el grupo 4-ceto con etilenoglicol, reduciendo el grupo 2-ceto en el producto de condensación con hidruro de aluminio y litio, e hidrolizando el producto de reducción con ácido mineral. La hidrazona puede prepararse a partir de la 4-cetopirrolidina por reacción con hidrazina y la semicarbazona por reacción de la 4-cetopirrolidina con semicarbazida.

Cuando los materiales de partida para el procedimiento de este invento pueden existir en formas asimétricas, los métodos del invento son aplicables a formas racémicas, o a formas desdobladas, ópticamente activas. En los casos en que se deseen productos ópticamente activos, pueden obtenerse usando materiales de partida ópticamente activos o empleando materiales de partida ópticamente inactivos en cualquiera de los procedimientos del invento, y desdoblando el compuesto de pirrolidina así obtenido a través de la cristalización fraccionada de una sal con un ácido ópticamente activo. Algunos ejemplos de los ácidos

2 ENCLAVES

5 ópticamente activos que pueden usarse para este fin son ácido d-tartárico, ácido dibenzoil d-tartárico, ácido d-camfosulfónico, ácido d-mandélico, ácido di-p-toluili-d-tartárico y los correspondientes l-isómeros. La forma-
ción de sal y la cristalización fraccionada de los isóme-
ros ópticos se realiza preferiblemente en un alcohol ali-
fático bajo, tal como isopropanol, etanol absoluto y aná-
logos. Después de la separación de las sales de la pirro-
lidina con un ácido ópticamente activo, puede tratarse
10 por separado cada una de las sales resultantes con un reac-
tivo alcalino, tal como un hidróxido de metal alcalino, hi-
dróxido de metal alcalinotérreo, carbonato de metal alcali-
no, alcóxido de metal alcalino, amoniaco, un bicarbona-
to de metal alcalino, una amina orgánica terciaria, o aná-
15 logo, para producir la base libre de los isómeros ópticos
individuales del compuesto de pirrolidina.

El invento se ilustra por los siguientes ejemplos:

Ejemplo I :

20 Una solución de 46,5 gr. de N-metil- α -(m-metoxi-
fenil)- α -propilsuccinimida en 200 ml. de éter seco se
añade gota a gota con agitación sobre una suspensión de
10,0 gr. de hidruro de aluminio y litio en 200 ml. de
éter seco. La mezcla se calienta a reflujo con agitación
25 durante dos horas, se enfría, y se trata cuidadosamente
con 30 ml. de agua. La mezcla de reacción se filtra, se
evapora el éter para separarle del filtrado, y el residuo
se destila en vacío para obtener la 1-metil-3-(m-metoxife-
nil)-3-propilpirrolidina deseada; p.eb: 119-121s/ 1 mm.
30 La base libre puede convertirse en el hidrocioruro tratam



2 E

do una solución etérea de la base libre con una solución de isopropanol que se ha saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocloreto de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina que se separa se recoge y se recristaliza de una mezcla de isopropanol-éter; p. f. 133-135^o.

El hidrobromuro soluble en agua puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de bromuro de hidrógeno gaseoso, separando la sal de la solución y cristalizando de mezcla isopropanol-éter.

El citrato puede prepararse mezclando una solución de la base libre en alcohol isopropílico con una solución en isopropanol que contenga un equivalente de ácido cítrico y evaporando el isopropanol a presión reducida.

La *N*-metil- α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinimida puede prepararse de este modo: Una solución de 96,5 gr. de α -ciano- β -(m-metoxifenil)- β -propilacrilato de etilo en 150 ml. de alcohol acuoso se trata con 30,3 gr. de cianuro potásico y la mezcla se calienta durante 30 minutos sobre un baño de vapor. Se enfría la mezcla, se acidifica al Rojo Congo, y se extrae con éter. Se evapora el éter del extracto y el α - β -diciano- β -(m-metoxifenil)-hexanoato de etilo bruto resultante se trata con 500 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante 80 horas, durante cuyo tiempo se añaden de cuando en cuando pequeñas cantidades adicionales de ácido clorhídrico. La suspensión se extrae con éter y el éter se evapora del extracto en vacío para obtener ácido α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccínico en forma de un aceite. Se añaden 32,0 gr. de una solución

2 ENERO 1963

acuosa de metilamina al 40% sobre 81,6 gr. del ácido succínico aceitoso. La mezcla se calienta gradualmente a 190°C. y se mantiene a esta temperatura durante una hora. La destilación del residuo en vacío da la N-metil- α -(m-metoxifenil)- α -propilsuocinimida deseada en forma de aceite amarillo pálido, p. eb: 167-174°C / 0,6 mm., n_D²⁰ 1,5475.

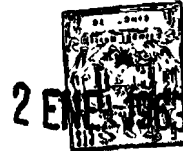
Ejemplo 2

Se añaden 16 gr. de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2-pirrolidona en 60 ml. de éter seco sobre 6 gr. de hidruro de aluminio y litio en 150 ml. de éter seco y la mezcla se agita y calienta a reflujo durante dos horas. Se añaden 10 ml. de agua y 4 ml. de solución de hidróxido sódico al 20% y la mezcla se calienta a reflujo durante media hora aproximadamente. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado etéreo se seca. La solución etérea que contiene la base libre de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno seco y el hidrocloreuro se recoge y se recristaliza de mezcla isopropanol-éter; p.f. 133-135°C.

Si se desea, puede aislarse el producto en forma de la base libre evaporando el éter del filtrado etéreo seco y destilando el residuo en vacío; p. eb. 119-121°C. / 0,6 mm.

Empleando 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propil-2-pirrolidona en el procedimiento anterior y una cantidad adicional de otro equivalente de hidruro de aluminio y litio, se obtiene 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propil pirrolidina y el hidrocloreuro de la misma; p.f. sal de HCl, 145-146°C.

277937



La 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2-pirrolidona empleada como material de partida puede prepararse como sigue: se añaden 283,5 gr. de α -(m-metoxifenil)-valeronitrilo en 250 ml. de éter seco sobre 62 gr. de sodamida en 500 ml. de éter seco y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante dos horas al mismo tiempo que se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución. La mezcla se enfría, se añaden 76 gr. de óxido de etileno en 120 ml. de éter seco, y se calienta la mezcla a reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla de reacción, se lava con agua, y se evapora el éter. El nitrilo bruto (75 gr.) se añade sobre 55 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml. de agua a 0^o C. y se agita la mezcla durante una hora. El material insoluble se extrae con éter y el extracto etéreo se tira. La solución acuosa se calienta a 90^o C durante una hora para lograr la separación de la lactona. La lactona bruta se calienta a 210^o C. durante 16 horas en una vasija cerrada con 200 ml. de una solución al 33% de metilamina en etanol. La mezcla se enfría, se saca de la vasija cerrada, y se evapora en vacío. La 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2-pirrolidona residual es suficientemente pura para uso como material de partida en el procedimiento del invento. Si se desea, puede convertirse en 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propil-2-pirrolidona hirviendo con ácido bromhídrico de punto de ebullición constante.

Ejemplo 3

Se añaden 149 gr. de hidrocloruro de 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-4-pirrolidona, en una pequeña



2 ENE 1957

cantidad de agua, sobre 250 gr. de hidróxido potásico,
750 ml. de hidrato de hidrazina al 85% y 1200 ml. de dietilenglicol y la mezcla se calienta a reflujo durante
dos horas. Se elimina el agua por destilación y la temperatura del residuo se eleva a 200° C. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante seis horas, se enfría, se diluye con agua, y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca, se evapora el éter y el residuo se destila en vacío para obtener la 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina deseada; p.eb. 114-118° C./0,4 mm. n_D²⁰ 1,5156

La 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-4-pirrolidona usada como material de partida puede prepararse como sigue: Se añaden simultáneamente 184,5 gr. de cloruro de m-metoxifenilacetilo y 40 gr. de hidróxido sódico en 500 ml. de agua sobre 500 ml. de una solución acuosa que contiene 103 gr. de dl-N-metilalanina y 40 gr. de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se agita durante una hora, se acidifica al Rojo Congo y se filtra. La N-(m-metoxifenil)acetil-N-metilalanina se recoge, se seca, y se disuelve en 750 ml. de metanol absoluto. Se añade 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con carbonato sódico sólido, se evapora a unos 400 ml. y se añaden 400 ml. de agua. Se recoge el éter metílico de N-(m-metoxifenil) acetil-N-metilalanina, se seca, y se disuelven 132,5 gr. en 600 ml. de tolueno. Se añaden 27 gr. de metóxido sódico sobre la solución toluénica y la mezcla se agita y se calienta hasta que la temperatura del destilado alcanza 75° C. Se enfría la mezcla de reacción, se recoge el sólido y se disuelve en

277031

2 FINE 1963

agua. Se añade ácido clorhídrico 6N sobre la solución acuosa y la 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-2,4-pirrolidinodiona se recoge y se recristaliza de metanol. Se disuelven 58,2 gr. de la diona en 50 ml. de dimetilformamida y esta solución se añade lentamente, agitando, sobre 6,4 gr. de hidruro sódico en 150 ml. de dimetilformamida. Se añaden por porciones 40 gr. de bromuro de propilo sobre la mezcla, agitando, y la mezcla se calienta a 80° C. durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se enfría, y se diluye con un volumen igual de agua. La 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2,4-pirrolidinodiona se recoge, se lava con agua, y se seca. Se disuelven en 600 ml. de benceno 276 gr. de 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2,4-pirrolidinodiona y 70 gr. de etilenglicol. Se añaden 3 gr. de ácido p-toluenosulfónico y la mezcla se calienta a reflujo hasta que un colector de agua no separa ya nada de agua. La mezcla se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y la capa orgánica que contiene el cetal bruto se seca. La solución del cetal se añade gota a gota, agitando, sobre 38 gr. de hidruro de aluminio y litio en 2 litros de éter seco y la mezcla se calienta a reflujo durante seis horas. Se añaden sobre la mezcla de reacción 40 ml. de agua, luego 30 ml. de solución de hidróxido sódico al 20% y finalmente 140 ml. de agua. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora a sequedad en vacío. El residuo se recoge en 600 ml. de agua que contenga 100 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta a reflujo durante seis horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad en vacío para obtener el hidrocloreuro de 1,5-dime-



2 EN

til-3-(m-metoxifenil)-3-propil-4-pirrolidona deseado.

Ejemplo 4

5 Se disuelven 75 gr. de α -(m-metoxifenil)- α -
(β -bencilmetilaminoetil) valerocitrilo en 600 ml. de
etanol y se añaden 46 ml. de ácido clorhídrico concentra-
do. Se añaden 5 gr. de catalizador de paladio sobre car-
bón al 10% sobre la solución y la mezcla se agita con hi-
drógeno gaseoso bajo presión de tres atmósferas a 50^o C.
10 hasta que se ha completado la absorción de hidrógeno. El
catalizador se separa por filtración, el filtrado se con-
centra sobre un baño de vapor, y se añade agua sobre el
residuo. La mezcla se alcaliniza con carbonato sódico, se
extrae con éter, y el extracto etéreo se seca. La evapora-
15 ción del éter seguida de destilación del residuo en vacío
da la 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina dese-
da p. eb. 117-124^oC./0,7 mm.

El hidrocloreuro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-pro-
20 pilpirrolidina puede prepararse tratando una solución eté-
rea de la base libre con un exceso de isopropanol que se
ha saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidroclo-
ruro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina que
se forma se recoge y se recristaliza de mezcla de isopro-
panol-éter; p.f. 133-135^o C.

25 El hidrobromuro acuoso soluble puede prepararse tra-
tando una solución etérea de la base libre con un exceso
de bromuro de hidrógeno gaseoso y evaporando el disolven-
te.

30 El citrato puede prepararse mezclando una solución
de la base libre en alcohol isopropílico con una solución

de un equivalente de ácido cítrico en alcohol isopropílico y separando el disolvente a presión reducida.

Si se desea, puede usarse una cantidad equivalente de α -(m-metoxifenil)- α -(β -metilaminoetil)valeronitrilo en el procedimiento anterior.

El α -(m-metoxifenil)- α -(β -bencilmetilaminoetil)valeronitrilo usado como material de partida puede prepararse de la manera siguiente: Se añaden 56,7 gr. de (m-metoxifenil) valeronitrilo en 200 ml. de benceno, agitando, sobre 11,7 gr. de sodsida en 100 ml. de benceno, y la mezcla se calienta a reflujo durante tres horas mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución. Se añade una solución de cloruro de β -bencilmetilaminoetilo (preparada por neutralización de 55 gr. del hidrocioruro) en 300 ml. de benceno, sobre la mezcla que contiene el derivado de sodio del valeronitrilo y se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción se vierte sobre un exceso de ácido clorhídrico diluido, se tira la capa bencénica y la solución acuosa se alcaliniza con carbonato sódico. La solución se extrae con éter, se destila el éter, y el α -(m-metoxifenil)- α -(β -bencilmetilaminoetil) valeronitrilo residual se usa sin necesidad de purificación. Puede prepararse α -(m-metoxifenil)- α -(β -metilaminoetil) valeronitrilo empleando una cantidad equivalente de cloruro de β -metilaminoetilo en lugar del cloruro de β -bencilmetilaminoetilo en el procedimiento anterior.

Ejemplo 5

Se añaden 60 gr. de hidrocioruro de cloruro de

3-(m-metoxifenil)-3-metilaminometilhexilo sobre 300 ml. de agua caliente y la mezcla resultante se alcaliniza fuertemente con carbonato potásico sólido. La mezcla de reacción se agita y se calienta sobre un baño de vapor (unos 95°C.) durante dos horas, se enfría, y se extrae con varias porciones de éter. El extracto etéreo combinado se seca, se evapora el éter y el residuo se destila en vacío para obtener la 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina deseada; p.eb. 119-21°C./ 1 mm.

10 El hidrocloreuro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de isopropanol que ha sido saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocloreuro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina que se forma se recoge y se recristaliza de mezcla isopropanol-éter, p.f. 133-135°C.

El hidrobromuro acuoso soluble puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de bromuro de hidrógeno y evaporando el disolvente.

20 El citrato puede prepararse mezclando una solución de la base libre en alcohol isopropílico con una solución de un equivalente de ácido cítrico en alcohol isopropílico y eliminando el disolvente a presión reducida.

25 Empleando una cantidad equivalente de hidrocloreuro del cloruro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-metilaminometilhexilo en el procedimiento anterior, se obtiene 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; p.eb. 114-118°C./0,4 mm.

30 Los materiales de partida usados en el procedimiento anterior pueden prepararse de varias maneras. Una de



las más convenientes consiste en la siguiente que se da a manera de ejemplo en relación con el hidrocloruro de cloruro de 3-(m-metoxifenil)-3-metilaminometilhexilo.

5 Se añaden gota a gota 189 gr. de α -(m-metoxifenil) valeritrilo, agitando, sobre 39 gr. de sodamida en 400 ml. de éter seco y la mezcla se calienta a reflujo durante tres horas mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. La mezcla se enfría y se hace pasar óxido de etileno hasta que el aumento de peso es igual a 44 gr. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres horas, se enfría, y se añaden 100 ml. de agua. Se separa la capa etérea se lava con agua, se seca y se destila el éter. La destilación del residuo en vacío da el 3-ciano-3-(m-metoxifenil) hexanol - 1 deseado.

10 Se añaden 100 gr. de 3-ciano-3-(m-metoxifenil)hexanol-1, gota a gota, sobre 23 gr. de hidruro de aluminio y litio en 500 ml. de éter seco, la mezcla se calienta a reflujo durante cuatro horas, se enfría, y luego se trata con 15 ml. de agua, 15 ml. de hidróxido sódico 4 N y finalmente con 45 ml. más de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se filtra. La capa etérea se seca, se evapora el éter y se destila el residuo en vacío para obtener el 3-(m-metoxifenil)-3-aminometilhexanol-1, deseado.

15 Se disuelven 78,7 gr. de 3-(m-metoxifenil)-3-aminometilhexanol-1 en 150 ml. de formiato de etilo y se calienta a reflujo durante seis horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío, el residuo se disuelve en éter y se lava con ácido clorhídrico diluido frío, primeramente, y después con solución fría de bicarbonato sódico. La

277937

2711-1963

solución etérea se seca y luego se añade, agitando, sobre
20 gr. de hidruro de aluminio y litio en 1 litro de éter.
La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas y luego
se trata con 20 ml. de agua, 15 ml. de solución de hidró-
xido sódico al 20%, y 70 ml. de agua. La mezcla se filtra,
se evapora el filtrado, y el residuo se destila en vacío
para obtener 3-(m-metoxifenil)-3-metilaminometilhexanol-1.

Se añaden lentamente 65 gr. de cloruro de tionilo,
agitando, sobre 70 gr. de 3-(m-metoxifenil)-3-metilamino-
metilhexanol-1, en 250 ml. de cloroformo frío saturado
con cloruro de hidrógeno seco. La mezcla se deja que se
caliente a temperatura ambiente y luego se calienta a re-
flujo durante tres horas. La mezcla de reacción se concen-
tra a sequedad en vacío para obtener el hidrocioruro de
cloruro de 3-(m-metoxifenil)-3-metilaminometilhexilo deseg-
do.

Ejemplo 6

Se calienta a reflujo 21,4 gr. de 1-metil-3-(m-me-
toxifenil)-3-propilpirrolidina en 90 ml. de ácido bromhí-
drico de punto de ebullición constante, durante 90 minu-
tos, y la mezcla de reacción se concentra en vacío. El re-
siduo se disuelve en 100 ml. de agua, la solución se alcali-
niza con bicarbonato sódico y se extrae exhaustivamente
con éter. Los extractos etéreos se reúnen, se secan sobre
sulfato sódico se filtran y el éter se evapora para obte-
ner 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina como
residuo aceitoso. Este compuesto puede purificarse por
destilación en vacío o convertirse en hidrocioruro de 1-me-
til-3-(m-hidroxifenil)- α -propilpirrolidina por tratamien-

277937



to de una solución etérea del mismo con un exceso de cloro de hidrógeno gaseoso, recogiendo el hidrocloruro insoluble y recristalizando de mezcla isopropanol-éter; p. f. 145-146a C.

5

Ejemplo 7

Una solución de 9,6 gr. de 1,2-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en 30 ml. de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante se calienta a reflujo durante dos horas y la solución se concentra a sequedad en vacío. El residuo se disuelve en agua, la solución acuosa se alcaliniza con carbonato potásico acuoso y la mezcla se extrae con cinco porciones de 25 ml. de cloroformo. La eliminación del cloroformo a presión reducida y la destilación en vacío del residuo da la 1,2-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina.

10

15

Ejemplo 8

Una solución de 9,6 gr. de 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en 30 ml. de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante se calienta a reflujo durante dos horas y la solución se concentra a sequedad en vacío. El residuo se disuelve en agua, la solución acuosa resultante se alcaliniza con carbonato potásico acuoso y la mezcla se extrae con cinco porciones de 25 ml. de cloroformo. La evaporación del cloroformo y la destilación del residuo en vacío da 1,5-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina; p. eb. 147-150a / 0,7 mm.

20

25

Ejemplo 9

30

Se añaden 11 gr. de (-)-1-metil-3-(m-metoxifenil)

277937



2
 5
 10
 -3-propilpirrolidina sobre 50 ml. de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante y la mezcla se calienta a reflujó durante 1 hora y media. La mayor parte del ácido bromhídrico se destila de la mezcla de reacción en vacío y el residuo se disuelve en unos 60 ml. de agua. La solución se alcaliniza con bicarbonato sódico, se extrae con varias porciones de éter, y los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato sódico. El éter se destila del extracto combinado y el residuo se destila en vacío para obtener la (-)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina.

15
 Se disuelven 8 gr. de (-)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina en éter anhidro y la solución resultante se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno disuelto en isopropanol. El hidrocioruro de (-)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina que se separa se recoge y se recristaliza de mezcla de isopropanol-éter; p.m. 145-7°C.; $[\alpha]_D^{25} - 11,38$ (c=0,85 en etanol).

20
 Empleando (+)-1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en el procedimiento anterior, se obtiene (+)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina y (+)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina, hidrocioruro. El hidrocioruro funde a 142-5°C.; $[\alpha]_D^{25} + 14,88$ (c= 0,9 en etanol).

25
Ejemplo 10

30
 Se añaden 30 ml. de anhídrido acético y 10 ml. de piridina sobre 8,1 gr. de 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina. La mezcla se calienta a 90°C. durante 2 horas, se concentran, y el residuo se vierte sobre agua.



La solución se alcaliniza, se extrae con éter, el éter se evapora del extracto y el residuo se destila a presión reducida para obtener 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina; p. eb. 136-138°C/0,7., n_D^{20} 1,5228.

5 El hidrocioruro de 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso, recogiendo el producto y recristalizando de mezcla isopropanol-éter.

10 El hidrobromuro de 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con exceso de bromuro de hidrógeno gaseoso. El citrato puede prepararse disolviendo la base libre en isopropanol, añadiendo un equivalente de ácido cítrico en isopropanol, y evaporando el isopropanol en vacío.

15 Empleado (+)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina o el correspondiente isómero levo (-) en el procedimiento anterior, se obtiene (+)-1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina (p. eb. 138-9°C./1,1 mm., $[\alpha]_D^{20}$ + 18,4°) y el levo isómero correspondiente (p. eb. 129°C./0,6 mm.; $[\alpha]_D^{20}$ - 19,2°), respectivamente.

Ejemplo 11

25 Se añaden 30 ml. de anhídrido propiónico y 10 ml. de piridina sobre 9,2 gr. de 1,2-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina. Esta mezcla se calienta a 90°C. durante 2 horas, se concentra, y el residuo se vierte en agua. La solución se alcaliniza, se extrae con éter, el éter se evapora del extracto, y el residuo se destila a

30



presión reducida para obtener la 1,2-dimetil-3-(m-propio-
niioxifenil)-3-propilpirrolidina.

Ejemplo 12

5 Se añaden 30 ml. de anhídrido acético y 10 ml. de
piridina sobre 9,2 gr. de 1,5-dimetil-3-(m-hidroxifenil)-
3-propilpirrolidina. La mezcla se calienta a 90°C. duran-
te 2 horas, se concentra, y el residuo se vierte en agua.
La solución se alcaliniza, se extrae con éter, el éter
10 se evapora del extracto, y el residuo se destila a pre-
sión reducida para obtener 1,5-dimetil-3-(m-acetoxifenil)-
3-propilpirrolidina; p.eb. 132^o/0,9 mm., n_D²⁰ 1,5104.

Ejemplo 13

15 Se añaden 26,5 gr. de 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-
3-propilpirrolidina sobre 150 ml. de ácido clorhídrico 3N,
la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y se en-
fría. La mezcla de reacción se alcaliniza con solución de
carbonato sódico, se extrae con varias porciones de éter,
20 y el extracto etéreo combinado se seca. El éter se evapo-
ra y el residuo se destila a presión reducida para obtener
la 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina deseada.

25 El hidrocioruro de 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-
propilpirrolidina puede prepararse disolviendo la base li-
bre en éter y añadiendo un exceso de cloruro de hidrógeno
isopropanólico. La sal que precipita se recoge y se re-
cristaliza de mezcla de isopropanol-éter; p.f. 145-146°C.
El hidrobromuro puede prepararse de la misma manera em-
pleando bromuro de hidrógeno isopropanólico.

277837



Ejemplo 14

Se añaden lentamente 25 g. de 1-metil-3-(m-benzoilo
rifetil)-3-propilpirrolidina sobre 150 ml. de ácido sulfú
rico 3 N y la mezcla resultante se calienta a reflujo du
rante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se alcali
niza con solución de carbonato sódico, y se extrae con
éter. El extracto etéreo se seca, se evapora el éter, y
el residuo se destila en vacío para obtener la 1-metil-3-
(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina deseada.

Empleando (-)-1-metil-3-(m-benzoiloxifenil)-3-pro
pilpirrolidina en el procedimiento anterior se obtiene
(-)-1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina.

Ejemplo 15

Se añaden 5 ml. de ácido fórmico sobre 4,3 gr. de
5-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina y luego se
añaden sobre la mezcla 5 ml. de formaldehído acuoso al
40%. La mezcla de reacción se calienta a 95°C. durante 6
horas, se vierte en 50 ml. de agua y la solución se alcali
niza con carbonato potásico acuoso. La mezcla se extrae
con 3 porciones de 50 ml. de éter, los extractos se reúnen,
el éter se evapora y el residuo se destila a presión redu
cida para obtener la 1,5-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-pro
pilpirrolidina deseada; p. eb. 114-118°/0,4 mm., n_D^{20}
1,5156.

La 5-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina
puede prepararse de la manera siguiente: Se añaden 140,0
gr. de *cl*-(m-metoxifenil)-valeronitrilo gota a gota, agi
tando, sobre una suspensión de 29,0 gr. de amida de sodio
en 350 ml. de éter seco. La solución roja se calienta a



2 FEB 1947

reflujo durante tres horas bajo una corriente de nitrógeno, se enfría, se añaden 50,0 gr. de óxido de 1,2-propileno y la mezcla se calienta a reflujo durante tres horas más. La solución se enfría, se añaden 100 ml. de agua y la capa etérea se separa. La capa etérea se lava con tres porciones de 100 ml. de agua, se evapora el éter, y el residuo se destila a presión reducida para obtener 4-ciano-4-(m-metoxifenil)-heptanol-2; p.eb. 143-147° / 0,7 mm., $n_D^{20} = 1,5280$. Se añaden 100 gr. de 4-ciano-4-(m-metoxifenil)-heptanol-2 sobre una suspensión de 23 gr. de hidruro de aluminio y litio en 500 ml. de éter seco y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se enfría y se trata con 15 ml. de agua, 15 ml. de sosa cáustica 4 N, y finalmente con 45 ml. más de agua. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora, se filtra, se concentra, y se destila a presión reducida para obtener 4-aminometil-4-(m-metoxifenil)-heptanol-2; p.eb. 153-158° / 0,7 mm., $n_D^{20} = 1,5310$. Una solución de 70,0 gr. de 4-aminometil-4-(m-metoxifenil)-heptanol-2 en 250 ml. de cloroformo se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso, se enfría a 0° C., y se trata con 66,0 gr. de cloruro de tionilo. La temperatura de mezcla se deja que suba lentamente hasta la temperatura ambiente y luego se calienta la mezcla a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se añaden 200 ml. de agua sobre el alquitrán resultante. La suspensión se alcaliniza fuertemente con carbonato sódico, se calienta a 95° C. durante dos horas y se enfría. La mezcla se extrae con tres porciones de 100 ml. de éter, se evapora el éter, y el residuo se destila a presión reducida para ob-



tener 5-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en forma de aceite incoloro; p. eb. 123-126° / 0,4 mm., n_D^{20} 1,5310.

Ejemplo 16

5
10
15
Se añaden 5 ml. de ácido fórmico sobre 4,8 gr. de 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina y luego se añaden la mezcla 5 ml. de formaldehído acuoso al 40%. La mezcla de reacción se calienta a 90° C. durante seis horas, se vierte sobre 50 ml. de agua, y la solución se alcaliniza con carbonato potásico acuoso. La mezcla acuosa se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter, el éter se evapora de los extractos combinados y el residuo se destila a presión reducida para obtener 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en forma de un aceite; p. eb. 119-121° C / 1 mm.

20
El hidrocioruro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de isopropanol que se ha saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocioruro de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina que se forma se recoge y se recristaliza de mezcla de isopropanol-éter; p. f. 133-135° C.

25
El hidrobromuro acuosoluble puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de bromuro de hidrógeno gaseoso y evaporando el disolvente.

30
El citrato puede prepararse mezclando una solución de la base libre en alcohol isopropílico con una solución de un equivalente de ácido cítrico en alcohol isopropílico.

2 277837

co, y eliminando el disolvente bajo presión reducida.

5 Empleando una cantidad equivalente de 3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina en el procedimiento anterior y calentando durante tres horas, se obtiene 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina.

10 Puede prepararse 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina como sigue: se añaden 44,5 gr. de bencilamina sobre 81,6 gr. de ácido α -(m-metoxifenil)- α -propil succínico y la mezcla se calienta gradualmente a 190° y se mantiene a esta temperatura durante una hora. El producto se destila después en vacío para obtener N-bencil- α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinimida en forma de un aceite.

15 Una solución de 50,2 gr. de N-bencil- α -(m-metoxifenil)- α -propilsuccinimida en 200 ml. de éter seco se añade gota a gota, agitando, sobre una suspensión de 10,0 gr. de hidruro de aluminio y litio en 200 ml. de éter seco. La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante dos horas, se enfría, y se trata cuidadosamente con 30 ml. de agua.

20 La mezcla se filtra, se concentra, y se destila a presión reducida para obtener 1-bencil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; p.eb. 182-186° / 0,7 mm., n²⁰_D 1,5604. Se so-

meten 15,0 gr. de 1-bencil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en 200 ml. de etanol a hidrogenación bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de pa-

25 ladio sobre carbón al 5%, hasta que se ha absorbido un equivalente de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se evapora el disolvente del filtrado, y el residuo se destila en vacío para obtener 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; p.eb. 125-129°/0,8 mm., n²⁰_D 1,5388



Ejemplo 17

5 Se añaden 4,3 gr. de yoduro de metilo sobre una
mezcla de 9,8 gr. de 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidi
na y 12 gr. de carbonato potásico en 50 ml. de dimetil-
formamida. La mezcla resultante se agita y se calienta
suavemente durante cinco horas, se enfría, y se vierte
en agua. La solución resultante se extrae tres veces con
éter, los extractos etéreos se reúnen, y el éter se eva-
pora. La destilación del residuo bajo presión reducida
10 da 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; p. eb.
119-121°./1 mm.

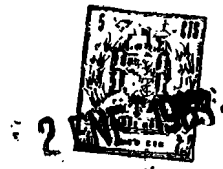
15 Puede usarse también sulfato dimetílico como
agente de alcoholación en lugar de yoduro de metilo. De
este modo se obtiene el mismo producto, es decir, 1-metil
-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina.

20 Puede prepararse 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirro
lidina como sigue: Una solución de 20,0 gr. de 2-(2°-clo
roetil)-2-(m-metoxifenil)-valerocitrilo en 100 ml. de
éter seco se añade gota a gota, agitando, sobre una sus-
pensión de 5,0 gr. de hidruro de aluminio y litio en 100
ml. de éter seco. La mezcla se calienta a reflujo duran-
te dos horas, se enfría, y se trata con 30 ml. de agua.
La mezcla se filtra, se concentra, y el residuo se desti-
la a presión reducida para obtener 3-(m-metoxifenil)-3-
25 propilpirrolidina; p. eb. 125-129°/ 0,8 mm., n_D²⁰ 1,5388.

Ejemplo 18

30 Se añaden 5,0 gr. de yoduro de 1,2-dimetil-3-
(m-metoxifenil)-3-propil-1-pirrolinio en 125 ml. de éter
dibutílico, gota a gota, agitando, sobre una suspensión

277937



de 1 gr. de hidruro de aluminio y litio en 25 ml. de éter dibutílico. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se enfría, y se trata con 3 ml. de agua para descomponer el exceso de hidruro de aluminio y litio.

5 La mezcla se filtra, se concentra, y el residuo se destila a presión reducida para obtener 1,2-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en forma de un aceite; p.eb. 143-144°/ 1,3 mm., n_D²⁰ 1,5224

10 El hidrocloruro de 1,2-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina puede prepararse tratando una solución etérea de la base libre con un exceso de cloruro de hidrógeno gaseoso, recogiendo el producto, y recristalizando de mezcla de isopropanol-éter.

15 Puede prepararse yoduro de 1,2-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-1-pirrolinio del modo siguiente: se añaden 582 gr. de cianuro de m-metoxibencilo, lentamente, sobre una suspensión de 155,0 gr. de amida de sodio en 3 litros de benceno, manteniendo la temperatura por debajo de 5° C. La solución de color rojo intenso resultante se

20 agita durante dos horas a esta temperatura, y se añaden 525,0 gr. de bromuro de propilo mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5° C. Una vez terminada la adición, se deja que suba la temperatura lentamente hasta la temperatura ambiente y luego se calienta la solución

25 a reflujo durante tres horas. La mezcla se enfría, se trata con 1 litro de agua, y después se neutraliza con ácido sulfúrico 2 N. La capa acuosa se separa y la solución bencénica se lava con dos porciones de 500 ml. de agua. La solución bencénica se concentra, y el residuo se

30 destila a presión reducida para obtener α -(m-metoxifenil)



-valeronitrilo en forma de un aceite incoloro; p. eb. 112-120°/ 0,4 mm., n_D^{20} 1,5150. Se añaden 330 gr. de α -(m-metoxifenil)valeronitrilo, agitando, sobre una suspensión de 71,0 gr. de amida de sodio en 2 litros de benceno, manteniendo la temperatura por debajo de 10° C. La mezcla de color rojo oscuro que resulta se calienta a reflujo durante dos horas, se enfría a 5° C, y se añaden 350,0 gr. de dicloruro de etileno a lo largo de un período de 20 minutos, manteniendo la temperatura a unos 5° C. La mezcla resultante se agita a 5° C. durante dos horas, se deja que se calienta a la temperatura ambiente, y luego se calienta a reflujo con agitación durante seis horas. La mezcla de color rojo naranja resultante se enfría, se añaden 500 ml. de agua, y la mezcla se neutraliza con ácido sulfúrico 2 N. Se separa la capa acuosa y la capa bencénica se lava con dos porciones de 500 ml. de agua. La capa bencénica se concentra y el residuo se destila fraccionadamente bajo presión reducida para obtener 3-ciano-3-(m-metoxifenil)-1-clorohexano en forma de aceite incoloro; p. eb. 133-135°/0,5 mm., n_D^{20} 1,5221. Una solución de bromuro de metilmagnesio (preparada a partir de 20,0 gr. de magnesio y 80,0 gr. de bromuro de metilo) en 200 ml. de éter dibutílico se libera del exceso de bromuro de metilo por destilación parcial. Se añaden 52,5 gr. de 3-ciano-3-(m-metoxifenil)-1-clorohexano en 200 ml. de éter dibutílico sobre la solución de bromuro de metilmagnesio y la mezcla resultante se calienta a 120°C. durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría, se trata con una solución saturada de cloruro amónico y se agita durante 10 minutos. La capa orgánica se separa, la capa

F2 ENE 1963

acuosa se extrae con cloroformo, y la capa orgánica y los extractos clorofórmicos se reúnen. La solución clorofórmica se concentra en vacío hasta dar un aceite, y el aceite se extrae con 4 porciones de 100 ml. de ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo. El extracto ácido combinado se alcaliniza, se extrae con éter, y el éter se evapora para obtener 2-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-1-pirrolina bruta. Se añaden 4,5 gr. de yoduro de metilo sobre 10,0 gr. de 2-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-1-pirrolina en 50 ml. de dimetil-formamida y la mezcla resultante se agita y se calienta durante 5 horas. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se tritura con éter para obtener yoduro de 1,2-dimetil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-1-pirrolinio como producto sólido; p.f. 147-148°C. después de recristalización de mezcla cloroformo-éter.

Ejemplo 19

Se mezclan 5,0 gr. de 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina sin desdoblar, en 70 ml. de isopropanol caliente, con una solución de 9,0 gr. de ácido (-)-di-p-toluoil-L-(+) tartárico en 70 ml. de isopropanol caliente. Al enfriar, se obtiene el (-)-di-p-toluoil-L-(+) tartrato de(-)1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina; p.f. 134°C. después de dos recristalizaciones de isopropanol; $[\alpha]_D^{21,5}$ -90°. Una solución de 5,35 gr. de este tartrato ópticamente activo se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso y la solución se extrae con cuatro porciones de 25 ml. de éter. El extracto etéreo combinado se seca, se destila el éter, y el residuo se destila



a presión reducida para obtener la (-)-1-metil-3-(m-meto
xifenil)-3-propilpirrolidina deseada; p.eb. 120s/1 mm.;

$[\alpha]_D^{21,5} -19,8s.$

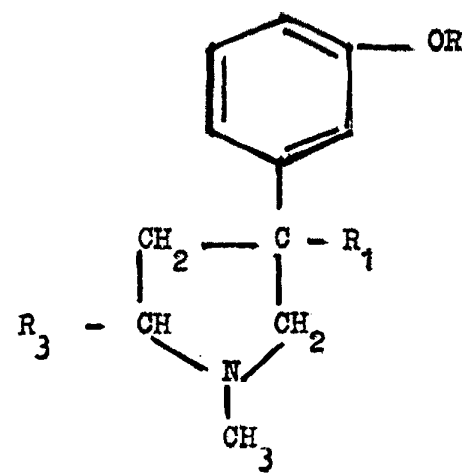
5 Los líquidos madre isopropanólicos a partir de
los cuales se ha separado el tartrato del levo-isómero
se evaporan a sequedad, el residuo se recoge con agua,
y la solución se alcaliniza con hidróxido sódico acuoso.
La solución se extrae con éter, el extracto etéreo se
evapora para eliminar el éter y el aceite residual se di
10 suelve en isopropanol. Se añade ácido(+) di-p-toluol-D
(-) tartárico en isopropanol y el (+) di-p-toluol-D(-)
tartrato de (+)1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirroli
dina se recoge y se purifica por recristalización de iso
propanol; p.f. 134°C.; $[\alpha]_D^{26} + 89,7s.$ La conversión
15 en la base libre, según se ha descrito anteriormente para
el levo-isómero, da(+) 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-pro
pilpirrolidina; p.eb. 120s/0,9 mm.; $[\alpha]_D^{26} + 16,5s.$

20 N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se pre
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien
25 tes:

1.- Procedimiento para la producción de nuevos
compuestos de pirrolidina de la fórmula

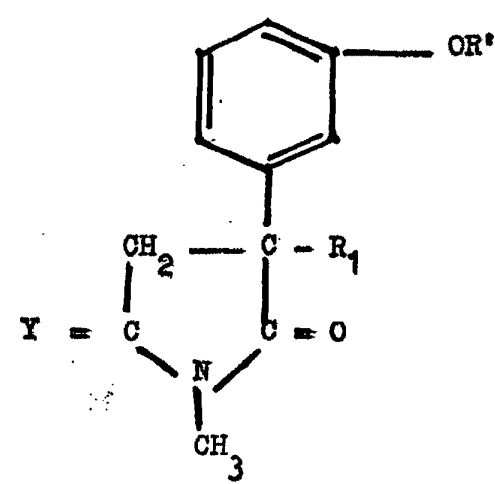
5



10

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque los grupos cetónicos en un compuesto cetónico de la fórmula

15



20

25

se reducen con un hidruro metálico complejo y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido por reacción con un ácido; en cuyas fórmulas R es hidrógeno o alcohol inferior, R₁ es un radical alcohol que contiene de 2 a 4 átomos de carbono in-

30

clusive, R₃ es hidrógeno o un radical alcohol que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, R' es hidrógeno, alcohol inferior o acilo, e Y es =O, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ alcohol (1 ó 2 átomos de carbono)*

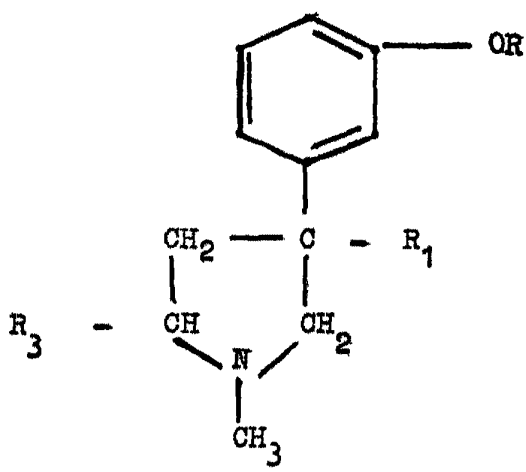


2.- Procedimiento para producir una 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque los grupos cetónicos en la N-metil alfa-(m-metoxifenil)-alfa-propilsuccinimida o 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propil-2-pirrolidona se reducen con un hidruro metálico complejo y, si se desea, se convierte la 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido.

3.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2, en el cual el hidruro metálico complejo es hidruro de aluminio y litio.

4.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes, en el cual el compuesto cetónico utilizado como material de partida es ópticamente racémico y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido, se separa en sus isómeros ópticos a través de su formación de su sal por adición de ácido con un ácido orgánico ópticamente activo.

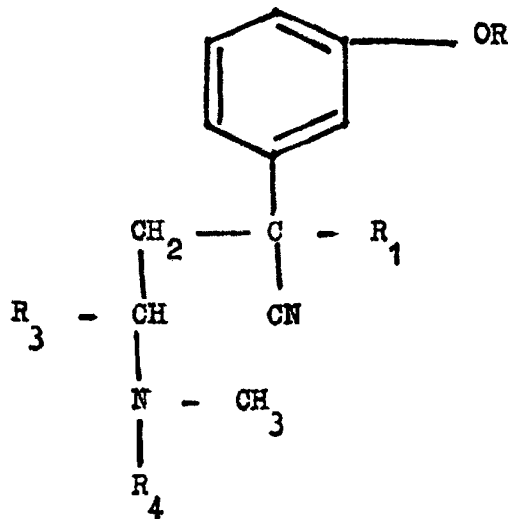
5.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula



277937

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque un compuesto de aminonitrilo de la fórmula

5



10

15

20

o una sal por adición de ácido del mismo, se cicla por reducción con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido y/o se convierte la sal por adición de ácido en en la base libre; en cuyas fórmulas R es hidrógeno, alcohol inferior o alcanhilo inferior, R₁ es un radical alcohol que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, R₃ es hidrógeno o un radical alcohol que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, y R₄ es hidrógeno, bencilo o un radical bencilo sustituido.

25

6.- Procedimiento de acuerdo con el punto 5, en el cual se emplea un catalizador de hidrogenación de paladio, realizándose la reducción en condiciones ácidas.

30

7.- Procedimiento de acuerdo con el punto 5, en el cual R₄ es hidrógeno y se emplea un catalizador de hidrogenación de rodio, níquel Raney o cobalto Raney, reali

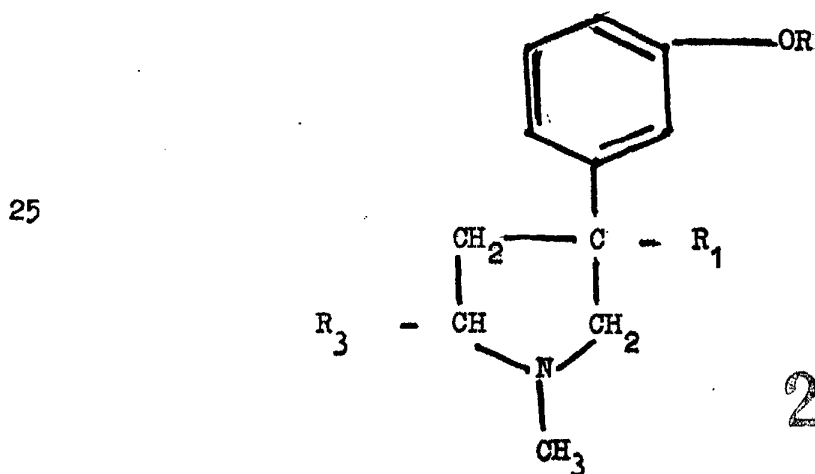
5 2 EN 1983

zándose la reducción en condiciones neutras o básicas.

5 8.- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina, caracterizado por que se cicla un alfa-(m-metoxifenil)-alfa-(beta-bencil metilaminoetil) valerocitrilo o un alfa-(m-metoxifenil)-
10 alfa-(beta-metilaminoetil)-valerocitrilo, por reducción con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o se convierte la sal por adición de ácido en la base libre.

15 9.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 5 a 8 inclusive, en el cual el compuesto de aminocitrilo utilizado como material de partida, es ópticamente racémico y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido, se separa en sus isómeros ópticos a través de la formación de su sal por adición de ácido con un ácido orgánico ópticamente activo.

20 10.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula



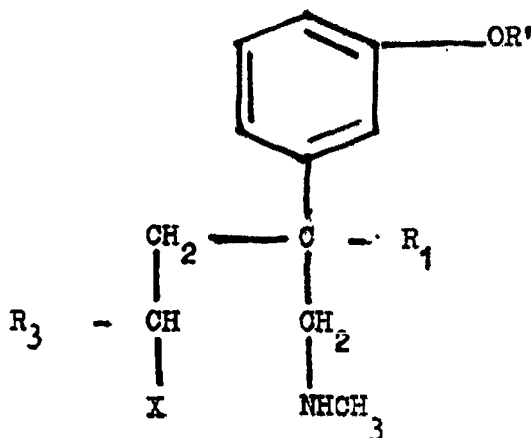
277937

30

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se cicla un compuesto de halo amina de la fórmula

5

10



15

20

o una sal por adición de ácido de la misma, en presencia de un agente de condensación básico y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o se convierte la sal por adición de ácido en la base libre; en cuyas fórmulas R es hidrógeno, alcoholo inferior o alcanilo inferior, R' es hidrógeno, alcoholo inferior o acilo, R₁ es un radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, R₃ es hidrógeno o un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono y X es un átomos de halógeno.

25

11.-- Procedimiento de acuerdo con el punto 10, en el cual la ciclación se realiza en condiciones acuosas, en presencia de una base inorgánica.

30

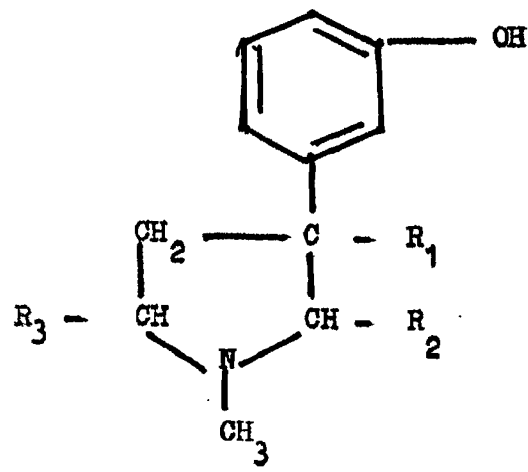
12.-- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina, caracterizado porque se cicla un halogenuro de 3-(m-metoxifenil)-3-(metiliminometil) hexilo o una sal por adición de ácido del

5
2 ENE 1963

5 mismo, en presencia de un agente de condensación básico y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o se convierte la sal por adición de ácido en la base libre.

10 13.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 10 a 12 inclusive, en el cual el compuesto de halo amina utilizado como material de partida, es ópticamente racémico y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido, se separa en sus isómeros ópticos a través de la formación de su sal por adición de ácido con un ácido orgánico ópticamente activo.

15 14.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula

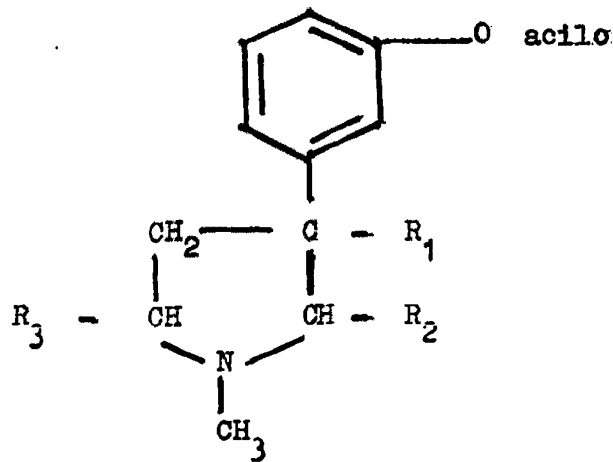


25 y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hidroliza un compuesto ester de la fórmula

277937



5



10

o una sal por adición de ácido del mismo, y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o se convierte la sal por adición de ácido en la base libre; en cuyas fórmulas R_1 es un radical alcohilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, y R_2 y R_3 representan cada uno de ellos hidrógeno y radicales alcohilo que con-

15

bono, siendo hidrógeno por lo menos uno de dichos R_2 y R_3 .
15.- Procedimiento de acuerdo con el punto 14, en el cual la reacción se realiza en agua en condiciones ácidas con un ácido mineral.

20

16.- Procedimiento para producir una 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina o una sal por adición de ácido de la misma, caracterizado porque se hidroliza una 1-metil-3-(m-aciloxifenil)-3-propilpirrolidina con un ácido mineral acuoso y, si se desea, se convierte la sal de pirrolidina por adición de ácido en la base libre, convirtiéndose opcionalmente la base libre en una sal por adición de ácido.

25

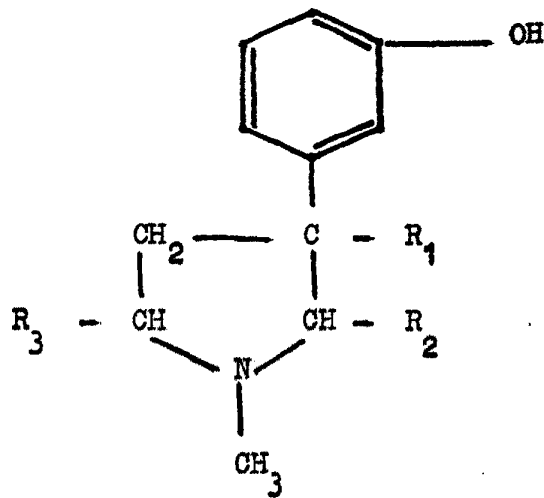
17.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 14 a 16 inclusive, en el cual el compuesto ester utilizado

30

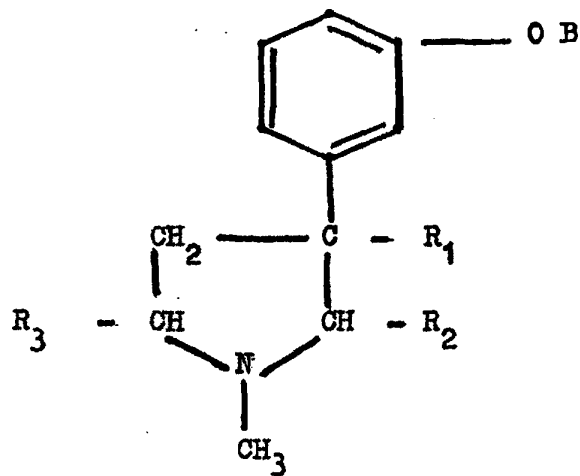
277937

como material de partida es ópticamente racémico y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido, se separa en sus isómeros ópticos a través de una formación de su sal por adición de ácido con un ácido orgánico ópticamente activo.

18.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula



y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se calienta un compuesto éster de la fórmula



30 o una sal por adición de ácido del mismo, con un agente



ácido capaz de romper enlaces éter y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en la base libre, convirtiendo, opcionalmente, la base libre en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido; en cuyas fórmulas B representa un grupo alcoholo, fenilo, fenalcoholo, cicloalcoholo o grupo hidrocarbonado similar o grupo hidrocarbonado substituído, R_1 es un radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, y R_2 y R_3 representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, siendo hidrógeno por lo menos uno de dichos R_2 y R_3 .

19.- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se calienta una 1-metil-3-(m-alcóxifenil)-3-propilpirrolidina con un agente ácido capaz de romper el enlace alcoxi y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en la base libre, convirtiendo, opcionalmente, la base libre en una sal por adición de ácido.

20.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 18 ó 19, en el cual el agente ácido es ácido bromhídrico, preferiblemente ácido bromhídrico de punto de ebullición constante, realizándose la reacción en el punto de ebullición de la mezcla.

21.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 18 a 20 inclusive, en el cual el compuesto éter utilizado como material de partida es ópticamente racémico y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido, se separa en sus isómeros ópticos a través de la formación de una sal por adición del mismo, con un ácido orgánico ópti

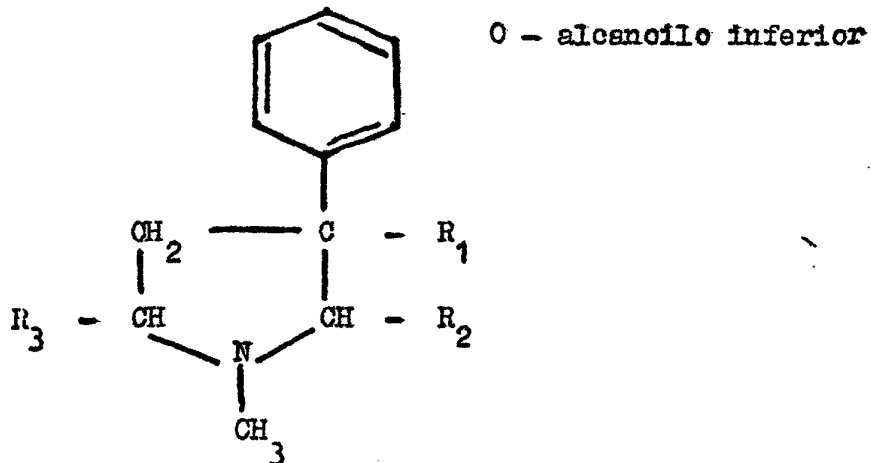
2 ENE 1953

amente activo.

22.- Procedimiento para la producción de nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula

5

10

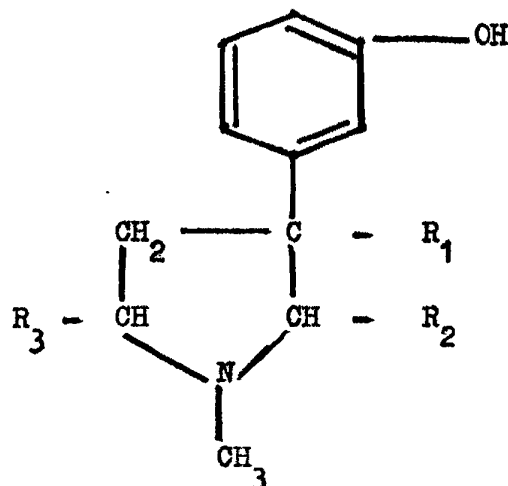


15

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se acila el grupo hidroxilo de un compuesto hidroxilo de la fórmula

20

25



277937

o una sal por adición de ácido del mismo, por reacción con un ácido alcáncico inferior o de un derivado reactivo del mismo, y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción



con un ácido, y/o se convierta la sal por adición de ácido en la base libre; en cuyas fórmulas R_1 es un radical alcohilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive y R_2 y R_3 representan cada uno de ellos hidrógeno o radicales alcohilo que contienen 1 ó 2 átomos de carbono, siendo por lo menos uno de dichos R_2 y R_3 hidrógeno.

5

23.- Procedimiento de acuerdo con el punto 2, en el cual se realiza la acilación utilizando anhídrido acético o cloruro de acetilo como agente acilante.

10

24.- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-acetoxifenil)-3-propilpirrolidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se acetila 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina y, si se desea, se convierte la pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o se convierte la sal por adición de ácido en la base libre.

15

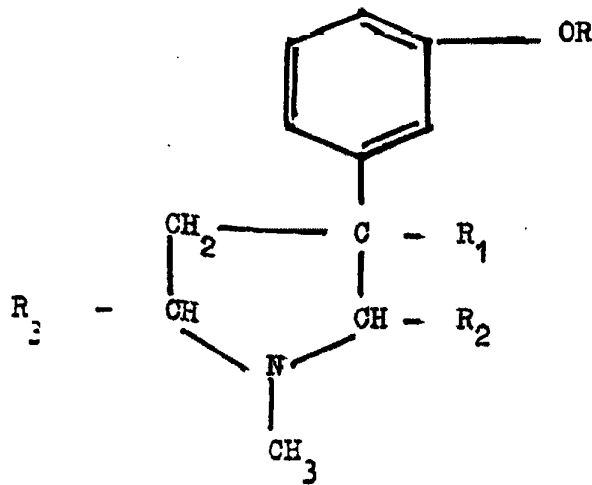
25.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 22 a 24 inclusive, en el cual el compuesto hidroxil utilizado como material de partida es ópticamente racémico, y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido se separa en sus isómeros ópticos a través de la formación de una sal por adición de ácido del mismo, con un ácido orgánico ópticamente activo.

20

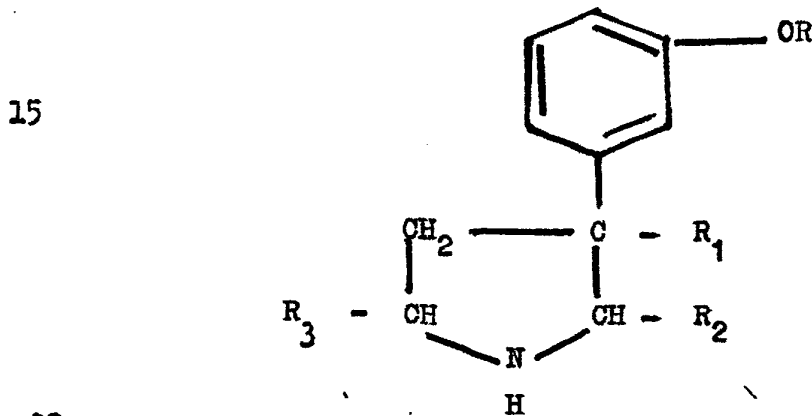
26.- Procedimiento para producir nuevos compuestos 1-metil pirrolidina de la fórmula

25

2 ENE



10 y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque el grupo amino de un compuesto de pirrolidina de la fórmula



20 o una sal por adición de ácido del mismo, se metila por reacción con un agente de N-metilación y, si se desea, se convierte el compuesto 1-metil-pirrolidina en una sal por adición de ácido y/o la sal por adición de ácido de la

25 1-metil-pirrolidina se convierte en la base libre; en cuyas fórmulas R es hidrógeno, alcohol inferior o alcanolio inferior, R₁ es un radical alcohol que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, y R₂ y R₃ representan cada uno de ellos hidrógeno o radicales alcohol que contie-

30 nen 1 ó 2 átomos de carbono, siendo hidrogeno por lo me-



nos uno de dichos R_2 y R_3 .

27.- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(m-metoxifenil)-3-propilpirrolidina o una sal por adición de ácido de la misma, con un agente de N-metilación y, si se desea, se convierte el compuesto 1-metil pirrolidina en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o la sal por adición de ácido del compuesto metil-pirrolidina se convierte en la base libre.

28.- Procedimiento para la producción de una 1-metil-3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(m-hidroxifenil)-3-propilpirrolidina o una sal por adición de ácido de la misma, con un agente de N-metilación y, si se desea, el compuesto 1-metil pirrolidina se convierte en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o la sal por adición de ácido del compuesto 1-metil pirrolidina se convierte en la base libre.

29.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 26, 27 ó 28, en el cual el agente de N-metilación es una mezcla de ácido fórmico-formaldehído.

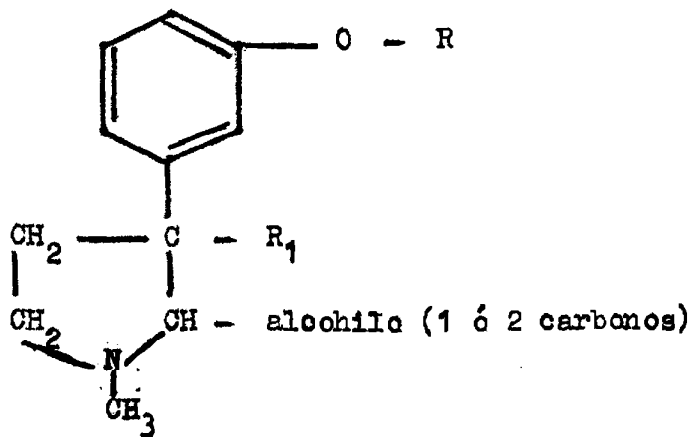
30.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 26, 27 ó 28, en el cual el agente de N-metilación es un halogenuro de metilo o un sulfato de dimetilo.

31.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 26 a 30 inclusive, en el cual el compuesto de pirrolidina utilizado como material de partida es ópticamente racémico y el compuesto 1-metilpirrolidina ópticamente racémico obtenido se separa en sus isómeros ópticos a través de la for

mación de una sal por adición de ácido del mismo, con un ácido orgánico ópticamente activo.

32.- Procedimiento para producir nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula

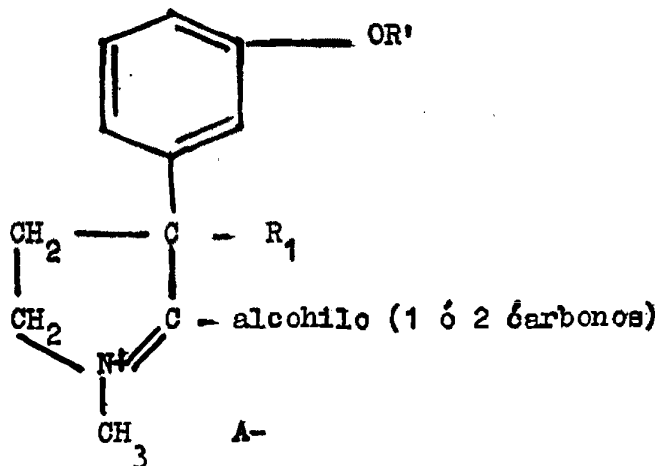
5



10

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce el doble enlace del anillo heterocíclico de un compuesto de 1-pirrolinio de la fórmula.

15



20

25

y, si se desea, el compuesto de pirrolidina se convierte en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o la sal por adición de ácido del compuesto de pirrolidina se convierte en la base libre; en cuyas fórmulas

30

2 EN 1950

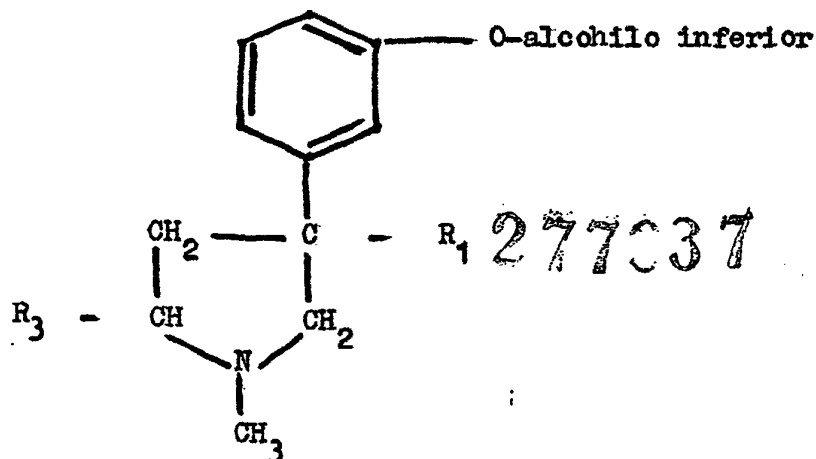
R' es hidrógeno, alcoholo inferior o acilo, R es hidrógeno, alcoholo inferior o alcancilo inferior, R₁ es un radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, y A⁻ es un anión.

5 33.- Procedimiento de acuerdo con el punto 32, en el cual se realiza la reducción con un hidruro metálico completo, tal como hidruro de aluminio y litio, en condiciones anhidras en un disolvente orgánico, y el producto de reacción se trata con agua o un medio acuoso.

10 34.- Procedimiento de acuerdo con el punto 32, en el cual la reducción se realiza catalíticamente con hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

15 35.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 32 a 34 inclusive, en el cual el compuesto de 1-pirrolinio utilizado como material de partida es ópticamente racémico, y el compuesto de pirrolidina ópticamente racémico obtenido se separa en sus isómeros ópticos a través de la formación de una sal por adición de ácido del mismo, con un
20 ácido orgánico ópticamente activo.

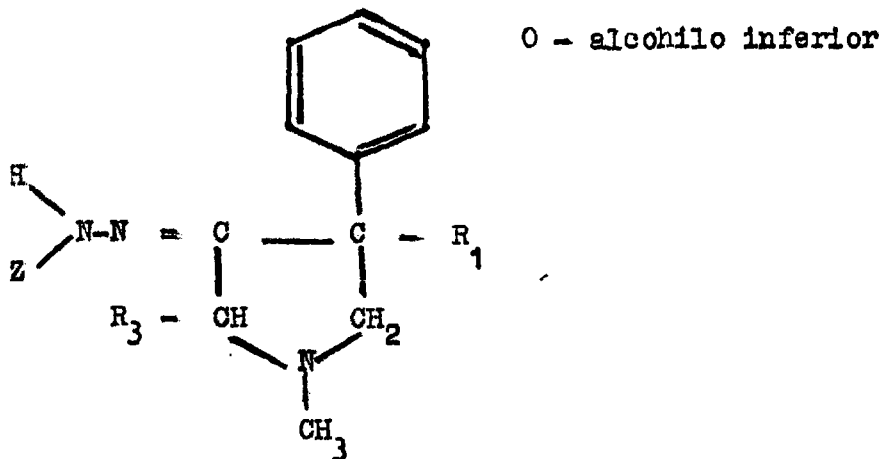
36.- Procedimiento para producir nuevos compuestos de pirrolidina de la fórmula



2 277 37

y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se calienta un derivado de 4-pirrolidona de la fórmula

5



10

con un catalizador alcalino a una temperatura entre 150 y 210^o C y, si se desea, se convierte el compuesto de pirrolidona en una sal por adición de ácido, por reacción con un ácido, y/o la sal por adición de ácido del compuesto de pirrolidona se convierte en la base libre; en cuyas fórmulas R₁ es un radical alcoholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono inclusive, R₃ es hidrógeno o un radical alcoholo que contiene 1 ó 2 átomos de carbono, y Z es hidrógeno o el grupo -CONH₂.

15

20

37.- Procedimiento de acuerdo con el punto 36, en el cual el derivado de 4-pirrolidona utilizado como material de partida, se crea in situ a partir de la correspondiente 4-ceto pirrolidina e hidrazina o semicarbácida.

25

38.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 36 o 37, en el cual el catalizador alcalino es un hidróxido de metal alcalino o alcóxido de metal alcalino, y la reacción se realiza en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición.

30

39.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 36 a

277 37



38 inclusive, en el cual el derivado de 4-pirrolidona uti-
lizado como material de partida es ópticamente racémico,
y la pirrolidina ópticamente racémica obtenida se separa
en sus isómeros ópticos a través de la formación de una
5 sal por adición de ácido de la misma, con un ácido orgáni-
co ópticamente activo.

40.- Procedimiento para la producción de nuevos
compuestos de pirrolidina.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 ENE. 1963

Alfonso de Echeburu
[Handwritten signature]

277937