



336254

330284

A 61 K 00/00

CERTIFICADO DE ADICION

a favor de:

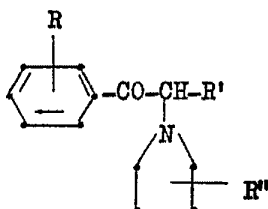
DR. KARL. THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"PERFECCIONAMIENTOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 266.271 POR PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALFA-PIRROLIDINOCETONAS TERAPEUTICAMENTE ACTIVAS".

Memoria descriptiva

En la patente alemana nº 1.161.274 se describe un procedimiento para la obtención de α -pirrolidinocetonas, formando parte de la fórmula general allí citada compuestos de la fórmula

5



I,

10

en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo infe-



336.254

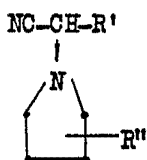
rior, un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

- 15 R' un radical alcoholo con 2 a 8 átomos de carbono, y
- R'' un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior.

Estas α -pirrolidinocetonas se obtienen conforme a dicha patente, haciendo reaccionar las correspondientes α -halógenocetonas con pirrolidinas y, en el caso de representar R un grupo alcoxi, transformando eventualmente dicho grupo en el grupo hidroxilo, de la manera conocida.

20 Se ha descubierto ahora que se obtienen de manera sencilla, en una sola operación y con rendimientos muy buenos, las α -pirrolidinocetonas de la fórmula I, si se hacen reaccionar α -pirrolidinonitrilos de la fórmula general

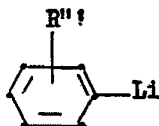
25



II,

en la que R' y R'' tienen los significados antes indicados, con un fenil-litio de la fórmula

30



III,

35 en la que R'' tiene los significados de R, a excepción de un grupo hidroxilo.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente anhidro apropiado, tal como por ejemplo, éter, éter de petróleo, ciclohexano, tetrahidrofurano o una mezcla adecuada de tales disolventes, y eventualmente bajo atmósfera de nitrógeno, ventajosamente a temperaturas de entre -10° y $+40^{\circ}$ C. Es conveniente emplear el compuesto de fenil-litio en exceso, que puede ascender a 0,2 hasta 1 moles.

40

Una vez terminada la reacción, se descompone la mezcla de reacción mediante la adición de agua, convenientemente en frío y en un medio ácido mineral, con lo que se produce una sal de la α -pirrolidinocetona,

45



336254

pudiendo separarse los componentes no básicos. De la solución acuosa de la sal se aísla de la manera usual la α -pirrolidinocetona.

50 Si se produce con ello un compuesto de la fórmula I, en la que R significa un grupo alcoxi, entonces puede éste, si así se desea, ser transformado posteriormente en un grupo hidroxilo de la manera en sí conocida, por ejemplo, con ácido yoduro de hidrógeno.

55 Una ventaja sustancial frente al procedimiento de la patente alemana nº 1.161.274, estriba en emplearse aquí, en calidad de productos de partida baratos, los α -pirrolidinonitrilos, fácilmente obtenibles y con rendimientos muy buenos, mientras que en el otro caso es preciso emplear α -halogenocetonas que, a su vez, tienen que ser obtenidas a partir de las ariloalcohilcetonas, que en muchos casos son difícilmente accesibles, según es sabido.

60 Por la bibliografía (Morris y Hauser J.Org.Chem. tomo 27, páginas 465-71 (1962)), que el α -dimetilamino- α -fonilacetónitrilo únicamente proporciona con butil-litio 1-dimetilamino-1-fenil-2-hexanona con un rendimiento muy moderado, además de otros productos. Tanto más sorprendente resulta por lo tanto que los α -pirrolidinonitrilos de la fórmula II empleados en el presente procedimiento, que asimismo llevan en la posición
65 α un átomo de hidrógeno, proporcionen con fenil-litio, que puede eventualmente estar todavía sustituido en el anillo bencénico, las α -pirrolidinocetonas de la fórmula I con un rendimiento superior al 90%, sin reacciones secundarias.

70 Los α -pirrolidinonitrilos necesarios para la reacción se obtienen, además de por el método descrito en la bibliografía, de la manera en sí conocida, por ejemplo, mediante la reacción de aldehidos con pirrolidina y un cianuro alcalino (Migrdichian, The Chemistry of Organic Cyanogen Compounds, Reinhold Publishinh Corp. 1947, páginas 198 y siguientes; Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4ª edición, tomo VIII, pá-
75 ginas 279 y siguientes).

80 Los compuestos de fenil-litio se obtienen de la manera usual, haciendo reaccionar litio o alcohol-litio con el halogenobenceno, eventualmente sustituido, en un disolvente anhidro apropiado, tal como, por ejemplo, éter, éter de petróleo, ciclohexano o tetrahidrofurano, o bien una mezcla de tales disolventes y, preferentemente, bajo atmósfera de nitrógeno.

336254



Los ejemplos siguientes servirán para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

1-fenil-2-pirrolidino-1-pentanona

85 A una solución de fenil-litio a base de 4,5 g de litio y 51 g de bromobenceno en 250 ml de éter absoluto, se le agrega gota a gota, agitando y enfriando a 20° C. una solución de 38 g (0,25 moles) de α -pirrolidinovaleronitrilo en 50 ml de éter absoluto. Después de realizada la adición, se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, se vierte entonces sobre hielo, se mezcla con ácido clorhídrico diluido hasta conseguir una reacción ácida, se separa la capa etérea y se desecha. La capa acuosa ácida se alcaliniza con lejía de sosa diluida. El aceite separado se disuelve en éter, se seca con sulfato sódico, se libera del disolvente y se destila.

90 Se obtienen 53 g de aminocetona con $P_e._{0,07}$: 103° C, cuyo clorhidrato cristalino incoloro funde a 162° C, una vez recrystalizado en acetona.

Ejemplo 2

1-fenil-2-pirrolidino-1-hexanona

100 Se procede de la manera descrita en el ejemplo precedente, si bien empleando 41,7 g de α -pirrolidinocapronitrilo. Se obtienen 55,5 g de 1-fenil-2-pirrolidino-1-hexanona con $P_e._{0,2}$: 121° C, cuyo maleinato ácido funde a 154° C una vez recrystalizado en acetona.

Ejemplo 3

1-(p-metilfenil)-2-pirrolidino-1-pentanona

105 A una solución etérea de p-tolil-litio a base de 4,15 g de litio y 51,5 g de p-bromotolueno en 150 ml de éter, se agregan gota a gota en el transcurso de 20 minutos y a una temperatura de 10 - 15° C, 30,4 g de α -pirrolidinovaleronitrilo. Se hierve durante 3 horas a reflujo, se deja enfriar, se agrega agua helada y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, hasta que la fase acuosa contiene aproximadamente 5% de cloruro de hidrógeno. La fase etérea es extraída todavía dos veces, cada una de ellas con 50 ml de ácido clorhídrico al 5%, los dos extractos ácidos reunidos se alcalinizan con sosa, se disuelve en benceno la aminocetona así precipitada y, una vez seca sobre sulfato sódico, se libera del disolvente. El productos bruto se destila con alto vacío, obteniéndose 44,3 g

110

115

336254



de un aceite amarillo con $P_{e.0,01}$: 104 - 106° C. Agregando ácido clorhídrico etérico a la solución de la aminocetona en éter, se obtiene el clorhidrato que, una vez recrystalizado en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol, funde a 174 - 176° C.

120 Ejemplo 4

1-(m-metilfenil)-2-pirrolidino-1-pentanona

30,4 g de α -pirrolidinovaleronitrilo se hacen reaccionar con m-tolil-litio a base de 4,35 g de litio y 51,5 g de m-bromotolueno, de la manera descrita en el ejemplo anterior. Se obtienen 44,3 g de un aceite amarillo con $P_{e.0,01}$: 106 - 108° C. El clorhidrato incoloro recrystalizado en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol, funde a 164° C.

125

Ejemplo 5

1-(p-clorofenil)-2-pirrolidino-1-pentanona

A una solución etérica de butil-litio a base de 5,5 g de litio y 55 g de n-butilbromuro en 300 ml de éter, enfriada a -10° C, se agregan sucesivamente gota a gota 76,5 g de p-bromoclorobenceno disueltos en 200 ml de éter, y 30,4 g de α -pirrolidinovaleronitrilo, y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos hirviendo a reflujo. El exceso de p-clorofenil-litio se descompone con agua helada, y la mezcla se trata a continuación con tal cantidad de ácido sulfúrico al 50%, que la fase acuosa contiene aproximadamente 5% de ácido sulfúrico. El tratamiento ulterior es análogo al descrito en el ejemplo 3. Rendimiento: 48,3 g de un aceite amarillo con $P_{e.0,01}$: 114 - 116° C. El clorhidrato, una vez recrystalizado en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol, forma cristales incoloros con un punto de fusión de 204 - 207° C.

130

135

140

Ejemplo 6

1-(p-metoxifenil)-2-pirrolidino-1-pentanona

El compuesto se obtiene de la manera indicada en el ejemplo precedente, pero en lugar de p-bromoclorobenceno se emplean 75 g de p-bromoanisol. Se obtienen 26,4 g de un aceite amarillo con $P_{e.0,02}$: 123 - 126° C, cuyo clorhidrato incoloro funde a 175 - 178° C, una vez recrystalizado en metiletilcetona.

145

Ejemplo 7

1-(p-hidroxifenil)-2-pirrolidino-1-pentanona.

150

- 6 -
350254



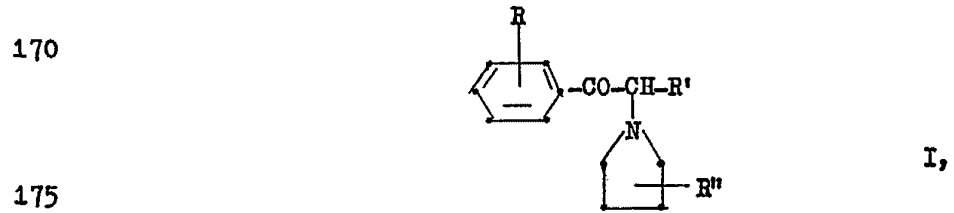
1504

155 5 g de 1-(p-metoxifenil)-2-pirrolidino-1-pentanona (punto de fusión: 175 - 178°) se calienta durante 1½ horas a reflujo con 15 ml de ácido acético glacial y 10 ml de ácido iodhídrico al 70%. Después de enfriar se agrega agua y se extrae la solución con éter. La solución acuosa se alcaliniza mediante la adición de amoníaco, y la 1-(p-hidroxifenil)-2-pirrolidino-1-pentanona precipitada se disuelve en éter. Después de se-
160 car sobre sulfato sódico, se precipita el clorhidrato mediante ácido clorhídrico etérico, que, una vez tratado con acetona caliente, se presenta en forma de sustancia incolora con un punto de fusión de 250° C. Rendimiento: 2 g.

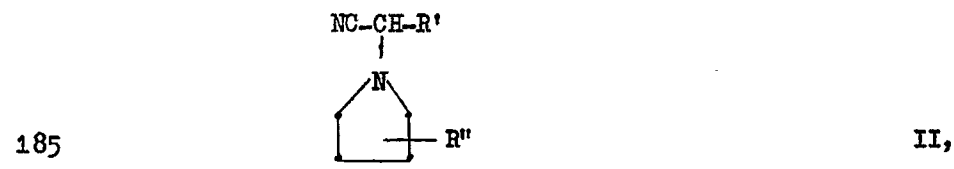
Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el día, 11 de Febrero de 1966, bajo el número T 30440 IV/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

165 REIVINDICACIONES

1) Perfeccionamientos en el objeto de la Patente principal nº 266.271 por: Procedimiento para la obtención de alfa-pirrolidinocetonas terapéu-
ticamente activas, de la fórmula general



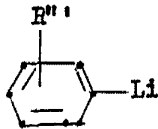
en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo infe-
rior, un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxilo o un átomo de halóge-
no, R' un radical alcohilo con 2 a 8 átomos de carbono, y
R'' un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo,
180 caracterizado porque un α-pirrolidinonitrilo de la fórmula





en la que R' y R'' tienen los significados anteriores, es hecho reaccionar con un fenil-litio de la fórmula

190



III,

195

en la que R'' tiene los significados de R, a excepción de un grupo hidroxilo libre, llevándose a cabo la reacción en un disolvente orgánico anhidro, preferentemente a temperaturas de entre -10 y +40° C. y convenientemente empleando un ligero exceso del compuesto de fenil-litio, y en el caso de producirse un producto en el que R represente un grupo alcoxi, se transforma éste, si así se desea, posteriormente en un grupo hidroxilo libre, de la manera en sí conocida.

200

2). "PERFECCIONAMIENTOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 266.271 POR PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALFA-PIRROLIDINOCETONAS TERAPEUTICAMENTE ACTIVAS".

Esta Memoria consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 31 de Enero de 1967