

16 MAR 1931 340580

PATENTE DE INVENCION

Case 2411.37/KU/MY.

340580

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA PIRROLIDINA".

-----

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos tricíclicos derivados de la pirrolidina y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona compuestos tricíclicos de fórmula general I,

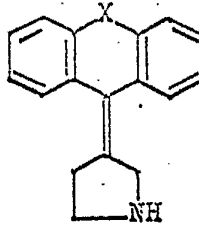
5.

340580

16



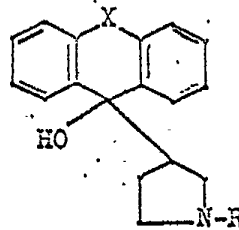
2411



I

en la que X significa un radical etileno o isopropilideno o un átomo de azufre, y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se separa agua de un compuesto de fórmula general II,



II

en la que X tiene el significado arriba indicado, y

R significa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo, cuando se obtiene un compuesto N-bencilo se disocia el radical bencilo mediante hidrogenólisis, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

La separación de agua se efectúa preferentemente en un disolvente, por ejemplo ácido acético glacial, con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, un anhídrido



340580

16 MAY. 1967

de ácido, cloruro tionílico, oxiclорuro de fósforo, cloruro p-tolueno-sulfonílico.

El uso de los agentes preferidos para separar agua proporciona los compuestos I en la forma de sus sales de adición de ácido; cuando se desea la base libre, ésta se libera en forma de por sí conocida.

La disociación hidrogenolítica del radical bencilo puede efectuarse en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, ácido acético glacial, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de uno de estos disolventes orgánicos con agua en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio/carbón.

Un método para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

Se disuelve un compuesto de fórmula general II en ácido clorhídrico/ácido acético glacial, al cual puede añadirse también algo de anhídrido acético, y se calienta la mezcla al reflujo durante algún tiempo (1 a 4 horas). Se evapora la mezcla hasta sequedad en un vacío y se cristaliza el residuo de un disolvente adecuado, por ejemplo agua o acetona, después de lo cual se obtiene el producto deseado en forma del clorhidrato.

Luego se disocia cualquier radical N-bencilo que se halle presente mediante hidrogenólisis, sacudiendo en metanol o metanol/agua con hidrógeno en presencia de paladio/carbón como catalizador. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución mediante evaporación a presión reducida y se purifica la precipitación cristalina mediante recrystalización.

340580



2411

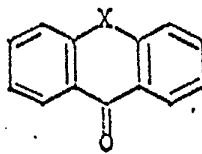
16 MAY. 1967

Los compuestos de fórmula general I se obtienen en la forma de sus sales; las bases libres pueden liberarse de estas sales en forma de por sí conocida y pueden luego convertirse en otras sales de adición de ácido.

5 Los compuestos de fórmula II usados como materiales iniciales pueden producirse como sigue:

Se añade 1-bencil-2-pirrolidona a una suspensión de una amida de metal alcalino en amoníaco líquido o en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, en una atmósfera de nitrógeno.

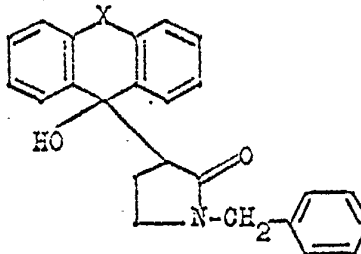
10 Después de algún tiempo se añade a una temperatura de  $-35^{\circ}$  a  $+25^{\circ}\text{C}$  una solución de una cetona de fórmula general III,



III

en la que X tiene el significado arriba indicado, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Después de haberse finalizado la adición, se agita durante algún tiempo y se vierte la mezcla de la reacción en una solución acuosa de 15 cloruro amónico. El producto de la reacción precipita en forma de aceite, el que cristaliza después de algún tiempo. Se filtra y se lava la precipitación y se recristaliza el compuesto resultante de fórmula general IV,

340580



IV

en la que X tiene el significado arriba indicado.

Se añade en porciones a 0° a 10°C un compuesto de fórmula general IV a una suspensión de un hidruro de metal complejo, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano. Se agita la mezcla de la reacción primero a la temperatura ambiente y luego mientras se calienta hasta ebullición al reflujo. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se descompone el complejo de la reacción, por ejemplo con una solución saturada de sulfato sódico, y se hierve la precipitación resultante varias veces con el disolvente inerte. Los compuestos resultantes de fórmula general II, en la que R significa el radical bencilo, pueden seguidamente ser purificados mediante recristalización. Los compuestos de fórmula general II, en la que R significa hidrógeno, pueden obtenerse de estos compuestos disociando el radical bencilo hidrogenolíticamente en presencia de paladio/carbón como catalizador.

Los compuestos de fórmula general I son bases viscosas a la temperatura ambiente, las que se aíslan preferentemente en la forma de sus sales cristalinas. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido con los compuestos I:

340580



2411

ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, tartárico, maleico y metanosulfónico.

Los compuestos I y sus sales tienen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, se caracterizan por efectos que son típicos de los antideprimentes y que, en ensayos efectuados con animales, se manifiestan inter alia por una inhibición de los síntomas vegetativos y motores producidos por la reserpina o la tetrabenacina, una potenciación del efecto de la noradrenalina y ciertos efectos sedantes y anti-colinérgicos.

El uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de desórdenes neuróticos y psicóticos, especialmente condiciones de depresión, y en el tratamiento de desórdenes psicossomáticos.

Una dosificación diaria de promedio adecuada de los compuestos I es de 20 a 1000 mg, aplicados preferentemente de 1 a 3 veces por día.

Los compuestos I pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica.

Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:



1267

2411

340580

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;

para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;

5 para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10 La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado. Los puntos de fusión y de ebullición son sin corregir.

- 8 -  
340580



2411

EJEMPLO 1: 10,11-dihidro-5-(3-pirrolidinilideno)-  
5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

a) 10,11-dihidro-5-(1-bencil-2-oxo-3-pirrolidinil)-  
5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

5                    Se añaden por gotas en el transcurso de 5 minutos mientras  
se agita 35 g de 1-bencil-2-pirrolidona a una suspensión de 8 g de  
amida sódica (16 g de una suspensión al 50 % de  $\text{NaNH}_2$  en xileno) en  
80 cc de tetrahydrofurano absoluto en una atmósfera de nitrógeno, con  
lo cual la temperatura sube a aproximadamente 27° y la mezcla de la  
10                    reacción adquiere un color violeta. Se agita durante otros 10 minutos,  
luego se enfría a -10° y se añade por gotas una solución de 20.8 g de  
10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 20 cc de tetrahydro-  
furano. Luego se continúa agitando sin baño de enfriamiento y se deja  
subir la temperatura lentamente. A aproximadamente 15° el color violeta  
15                    cambia a verde. Se agita durante otros 10 minutos y se vierte cuida-  
dosamente la mezcla de la reacción en un litro de solución de cloruro  
amónico al 5 %. Precipita un aceite, el que cristaliza parcialmente  
después de algún tiempo. Se decanta, se lava el residuo graso varias  
veces con agua y luego se separa por filtración. Luego se tritura la  
20                    torta del filtro con 100 cc de etanol y se filtra y se recristaliza de  
etanol. P.F. 162-163°.

b) 10,11-dihidro-5-(1-bencil-3-pirrolidinil)-  
5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol.

Se añaden en porciones a 0-10° 37 g de 10,11-dihidro-5-  
25                    (1-bencil-2-oxo-3-pirrolidinil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol a una

340580



suspensión de 8.9 g de hidruro de litio-aluminio en 120 cc de tetra-  
hidrofurano absoluto. Después de haberse finalizado la adición se agita  
a la temperatura ambiente durante otra hora y luego al reflujo durante  
una hora. Se enfría la mezcla de la reacción a 0° y se añaden cuida-  
5 dosamente por gotas 30 cc de una solución saturada de sulfato sódico,  
con lo cual se obtiene una precipitación bien filtrable al finalizarse  
la adición. Se separa esta precipitación por filtración y se hierve  
3 veces con tetrahidrofurano. Después de concentrar los filtrados com-  
binados mediante evaporación, se obtiene un aceite amarillo, el que  
10 cristaliza después de algún tiempo. P.F. 121-123° después de re-  
cristalizar de etanol.

c) Clorhidrato de 10,11-dihidro-5-(1-bencil-3-pirrolidinilideno)-  
5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se satura una solución de 31.5 g de 10,11-dihidro-5-  
15 (1-bencil-3-pirrolidinil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol en 10 cc de  
ácido acético glacial con cloruro de hidrógeno. Seguidamente se añaden  
24.2 cc de anhídrido acético y se calienta hasta 100° durante 4 horas.  
Se concentra la solución mediante evaporación en un vacío y se hace  
cristalizar el residuo viscoso triturando con 100 cc de agua caliente.  
20 Después de enfriar, se filtra, se lava el filtrado varias veces con  
agua y se recrystaliza de etanol al 95 %. El compuesto que cristaliza  
en forma del monohidrato tiene un P.F. de 156-159° (descomp.).  
Después de cristalizar de acetona el compuesto anhidro tiene un  
P.F. de 250-255° (descomp.).

340580

16



d) Clorhidrato de 10,11-dihidro-5-(3-pirrolidinilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

Se sacude una solución de 15 g de clorhidrato de 10,11-dihidro-5-(1-bencil-3-pirrolidinilideno)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno en 170 cc de metanol/agua (1:9) con 3 g de un catalizador al 10 % de paladio/carbón e hidrógeno. Cuando finaliza la absorción de hidrógeno (20 horas) se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución mediante evaporación en un vacío y se recristaliza el residuo cristalino de metanol. P.F. 290-293° (descomp.)

10 EJEMPLO 2: 10,10-dimetil-9-(3-pirrolidinilideno)-9,10-dihidro-antraceno.

a) 9-hidroxi-10,10-dimetil-9-(1-bencil-2-oxo-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-antraceno.

Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 5 minutos 26.25 g de 1-bencil-2-pirrolidona a una suspensión de 6 g de amida sódica pulverizada en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto en una atmósfera de nitrógeno. La solución adquiere un color rojo oscuro con una fuerte evolución de amoníaco y la temperatura sube a aproximadamente 27°. Después de otros 5 minutos, se enfría y se añade por gotas a 20° una solución de 16.5 g de 10,10-dimetil-antrona en 30 cc de tetrahidrofurano, con lo cual el color de la solución cambia a verde. Se agita durante otros 5 minutos, se vierte la mezcla de la reacción en una solución de 25 g de cloruro amónico en 750 cc de agua, se ajusta el valor pH a 5.5 con ácido acético y se añaden 250 cc de isopropanol. El compuesto cristaliza después de algún tiempo, se separa éste por

340580



1951

2411

filtración, se lava varias veces con isopropanol/agua (1:3) y se recristaliza de etanol al 95 %. P.F. 154-156°.

b) 9-hidroxi-10,10-dimetil-9-(1-bencil-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-antraceno.

5                    Se añaden en porciones a 0-10° 20 g de 9-hidroxi-10,10-dimetil-9-(1-bencil-2-oxo-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-antraceno a una suspensión de 4 g de hidruro de litio-aluminio en 70 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y seguidamente al reflujo durante una hora. Se enfría la  
10 mezcla de la reacción a 0° y se añade cuidadosamente por gotas una solución saturada de sulfato sódico hasta que se obtiene una precipitación bien filtrable. Se separa ésta por filtración y se hierve tres veces con tetrahidrofurano. Se disuelve en etanol el aceite que resulta después de concentrar los filtrados combinados y después de  
15 algún tiempo cristaliza el compuesto. P.F. 130-132°.

c) Clorhidrato de 10,10-dimetil-9-(1-bencil-3-pirrolidinilideno)-9,10-dihidro-antraceno.

20                    Se calienta al reflujo durante 1 hora una solución de 15.5 g de 9-hidroxi-10,10-dimetil-9-(1-bencil-3-pirrolidinil)-9,10-dihidro-antraceno en 155 cc de ácido acético glacial y 47 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se concentra la solución mediante evaporación en un vacío, se hierve el residuo sólido con acetona y después de enfriar se filtra. Se recristaliza la torta del filtro con etanol mientras se trata con carbón animal. P.F. 242-245° (descomp.).

340580



d) Clorhidrato de 10,10-dimetil-9-(3-pirrolidinilideno)-  
9,10-dihidro-antraceno.

5 Se sacude una solución de 10 g de clorhidrato de  
10,10-dimetil-9-(1-bencil-3-pirrolidinilideno)-9,10-dihidro-antraceno  
en 200 cc de metanol con 2 g de un catalizador al 10 % de paladio/  
carbón e hidrógeno a 6 atmósferas de presión hasta que se ha  
absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Se separa el catalizador  
por filtración, se concentra la solución mediante evaporación y se  
recristaliza el residuo 2 veces de etanol. P.F. 280-288° (descomp.).

340580

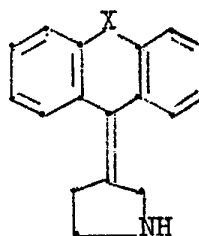
16 MAR 1967



NOTA

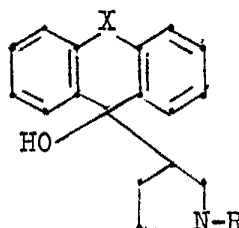
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

5. das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha y número siguientes: 18 de mayo de 1966, nº 7 209/66, acogiéndose por lo tanto
10. a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "Procedimiento para la producción de derivados de la pirrolidina de fórmula I,



I

15. en la que X significa un radical etileno o isopropilideno o un átomo de azufre, caracterizado porque se separa agua de un compuesto de fórmula general II,



II

16 MAY. 

340580

en la que X tiene el significado arriba indicado, y R significa un átomo de hidrógeno o un radical bencilo, y cuando se obtiene un compuesto N-bencilo, se disocia el radical bencilo mediante hidrogenólisis.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la separación de agua al reflujo con un ácido fuerte, un anhídrido de ácido, cloruro tionílico, oxicloloruro de fósforo o cloruro p-tolueno-sulfonílico en ácido acético glacial.

10. 3.- Procedimiento para la producción de derivados de la pirrolidina; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

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

16 MAY. 1967

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ARES Y MODI  
p. F. Hernández Ruiz

