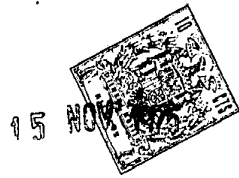


418.619



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 100-3846/I.

3700/RA/HP.

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

Sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 4-[3-FENIL-PIRROLIDIN-1-IL]BUTIROFENONA

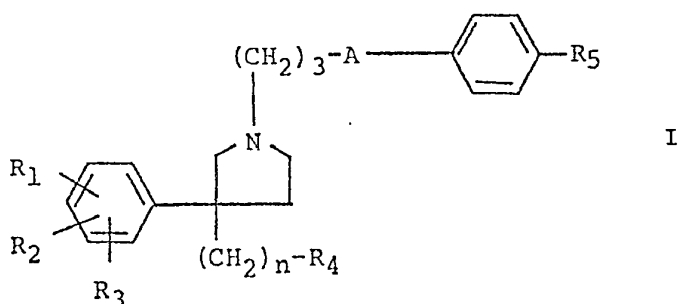
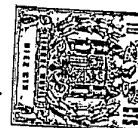
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con la producción de derivados de 4-[3-fenil-pirrolidin-1-il]butirofeno na, según una modificación del procedimiento a) más adelante descrito.

5

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,

BAD ORIGINAL



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno con número atómico de 9 a 35, o alcoxi inferior, y

R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, cloro o alcoxi inferior, o

5 R_1 y R_2 juntas son metilendioxi,

R_3 es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, n es 1 ó 2,

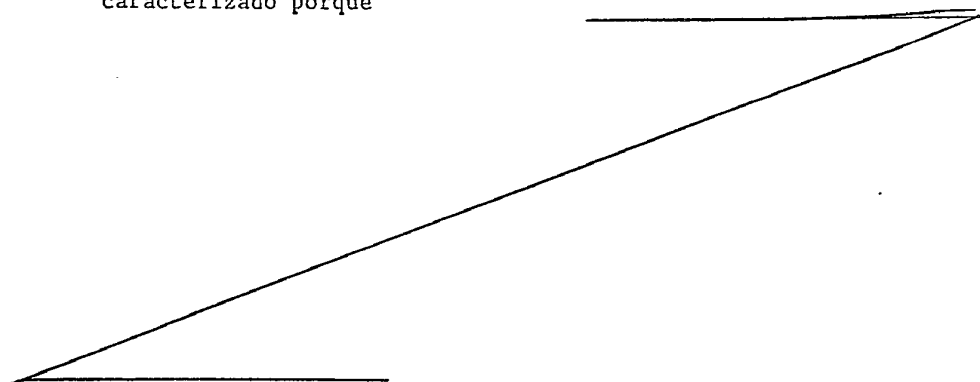
R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, alquilcarboxi inferior, o,

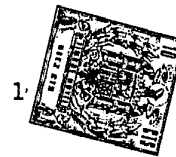
10 cuando n es 1, alternativamente monoalquilcarbamoiloxi inferior,

R_5 es hidrógeno, flúor o cloro, y

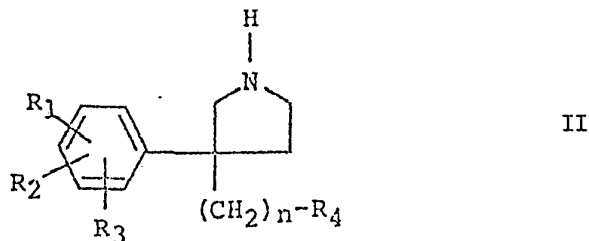
A es carbonilo, 1,3-dioxolan-2-ilideno o 1,3-dioxan-2-ilideno.

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque



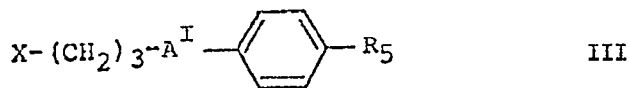


a) se reacciona un compuesto de fórmula II,

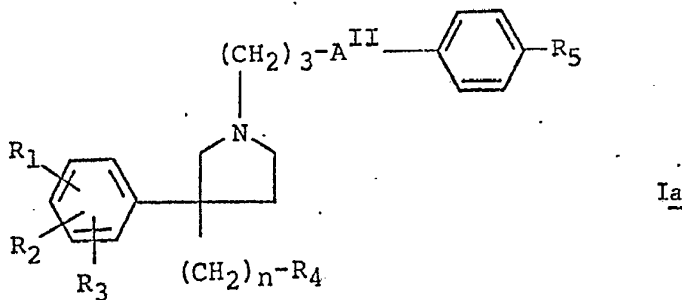


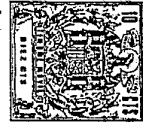
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula III,



5 en donde R_5 tiene el significado arriba indicado,
 A^I es carbonilo en forma libre o en forma
 protegida por cetal, y
 X es cloro, bromo, yodo, o un radical de
 ácido sulfónico orgánico,
10 y se separa el radical protector de cualquier compuesto
 resultante de fórmula Ia,



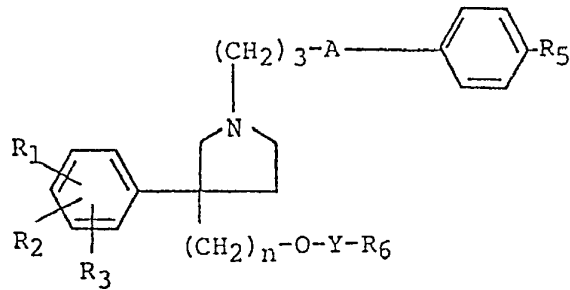


en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y n tienen los significados arriba indicados, y

A^{II} es carbonilo en forma protegida por cetal, que no sea 1,3-dioxolan-2-ilideno o 1,3-dioxan-2-ilideno,

5

o b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



en donde R_1, R_2, R_3, R_5, n y A tienen los significados arriba indicados,

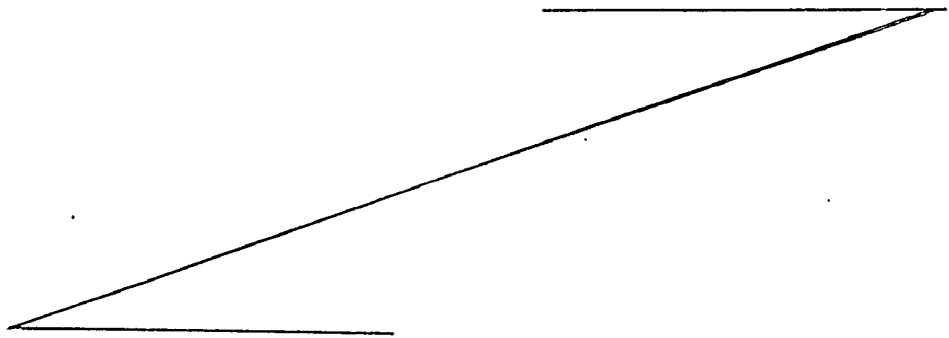
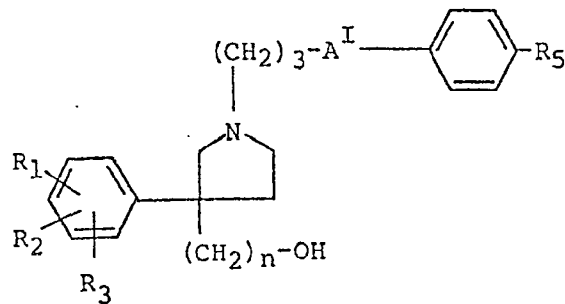
R_6 es alquilo inferior, e

Y es $-CO-$, o,

cuando n es 1, alternativamente $-CO-NH-$,

mediante reacción de un compuesto de fórmula Ic,

10





en donde R_1, R_2, R_3, R_5, n y A^I tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula IV,



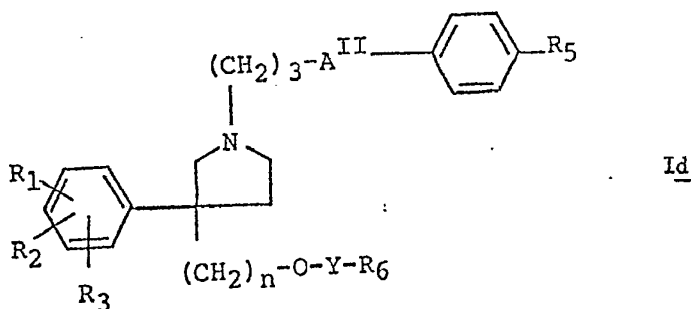
en donde R_6 tiene el significado arriba indicado, e

5 Y^I es X^I-CO- ,

en donde X^I es cloro, bromo, o un radical ácido de un ácido carboxílico inferior, o,

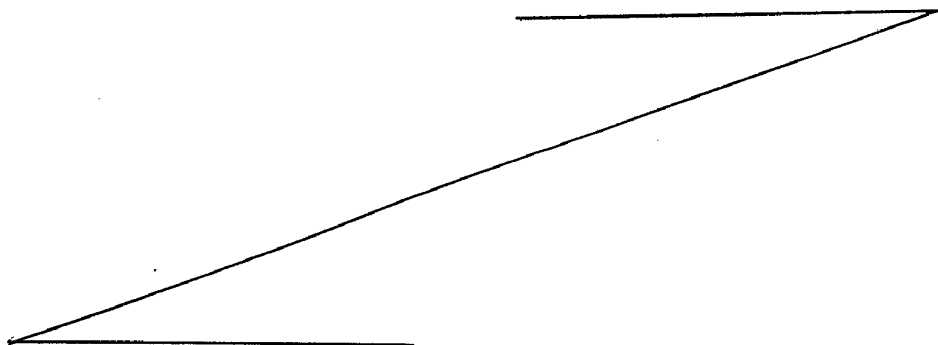
10 cuando n en el compuesto de fórmula Ic es 1, Y^I alternativamente es $OCN-$,

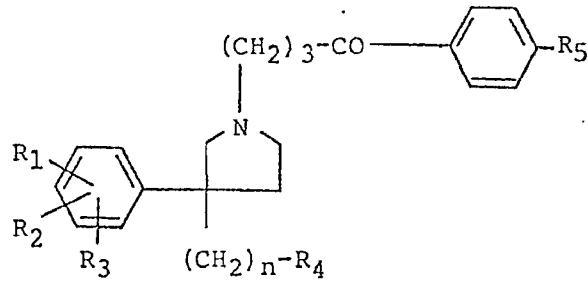
y se separa el radical protector de cualquier compuesto resultante de fórmula Id,



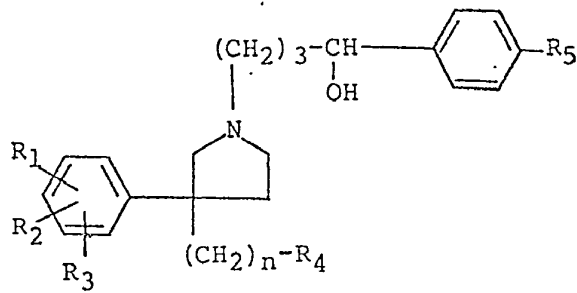
en donde $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, n, A^{II}$ e Y tienen los significados arriba indicados;

o c) se produce un compuesto de fórmula Ie,





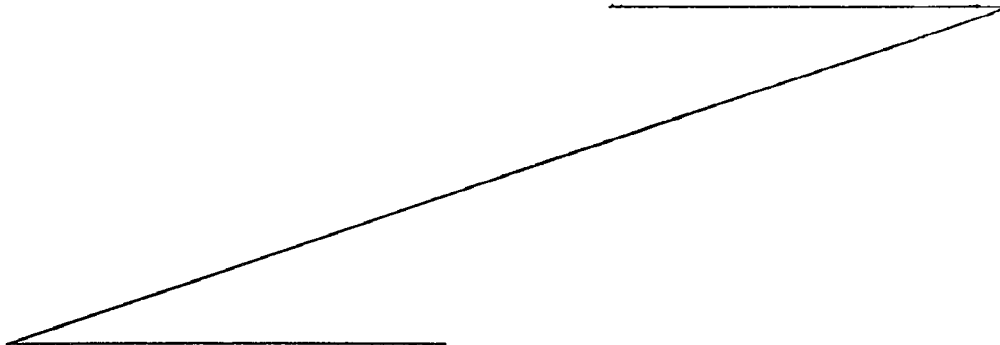
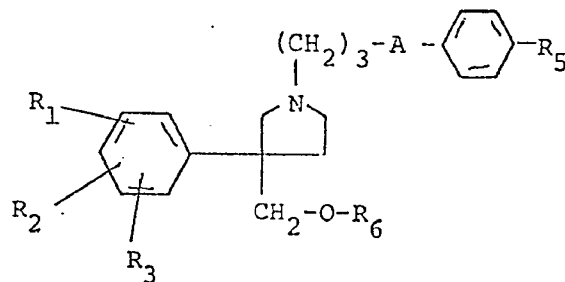
en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y n tienen los significados arriba indicados, mediante oxidación de un compuesto de fórmula V,



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y n tienen los significados arriba indicados,

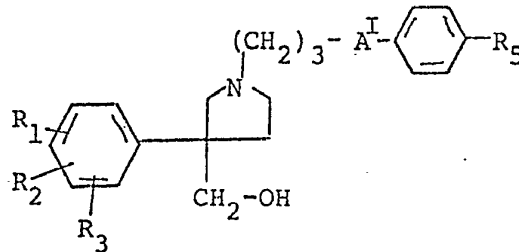
5

o d) se produce un compuesto de fórmula Ig,





en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y A tienen los significados arriba indicados, mediante eterificación de un compuesto de fórmula Ih,

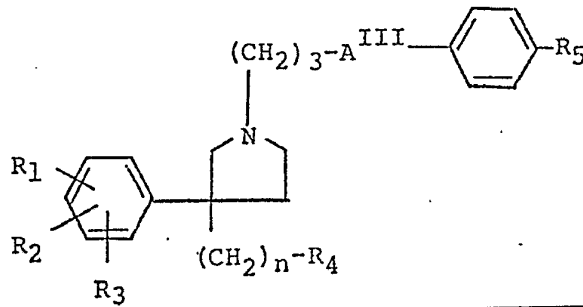


Ih

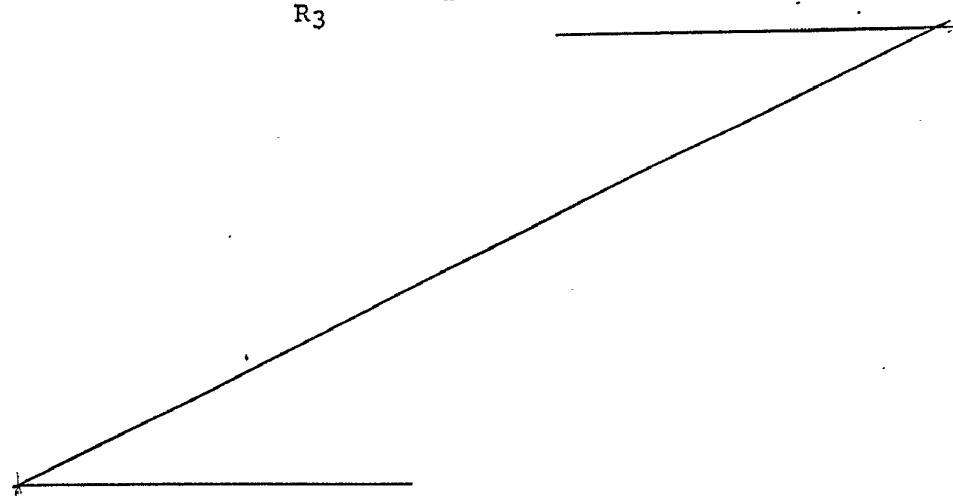
5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y A^I tienen los significados arriba indicados,

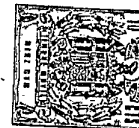
y se separa el radical protector carbonilo de cualquier compuesto de fórmula Ia, en donde R_4 es $-OR_6$ tal como se define más arriba,

10 o e) se separa el radical protector carbonilo de un compuesto de fórmula If,



If





en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y n tienen los significados arriba indicados, y

A^{III} es carbonilo en forma protegida por cetal, para producir un compuesto de fórmula I_e .

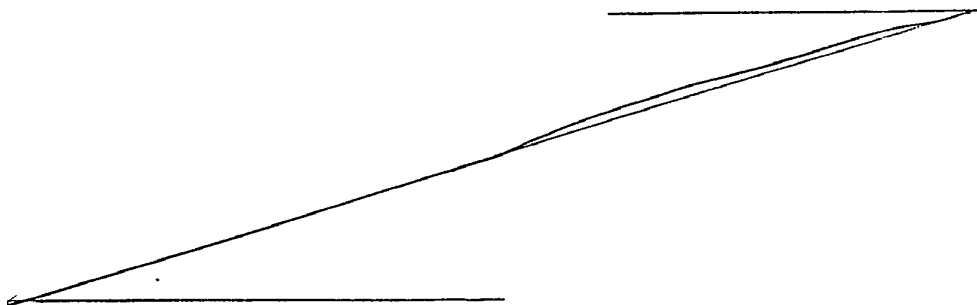
5 Los substituyentes R_1 y R_2 preferentemente son hidrógeno o cloro. El substituyente R_3 preferentemente es hidrógeno.

Los grupos alquilo o alcoxi inferiores representados por R_1 , R_2 y R_3 preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente son metilo o metoxi respectivamente. R_4 preferente-
10 mente es hidroxilo o alquilcarboxi. R_6 preferentemente contiene de 1 a 4 átomos de carbono cuando es alquilo inferior, o se encuentra en el radical $-O-Y-R_6$ que es un significado de R_4 . Cuando R_4 es alcoxi, este preferentemente contiene de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente es metoxi. R_5 preferentemente puede ser cloro o bromo
15 pero con mayor preferencia es flúor. A preferentemente es carbonilo y n preferentemente es 2.

Cuando en la presente Memoria se usa la expresión "inferior" al hacerse referencia a un radical conteniendo carbono, preferentemente pero no se define particularmente, esta expresión se refiere /
20 a hasta cuatro átomos de carbono y con mayor preferencia a hasta tres átomos de carbono.

La variante a) del procedimiento puede efectuarse como sigue:

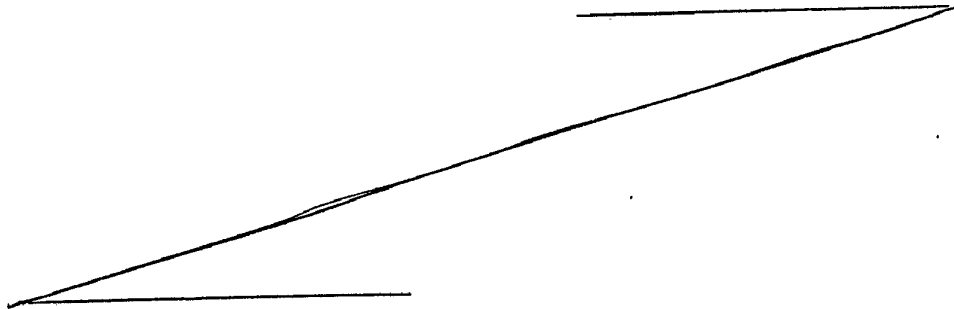
La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico
25 inerte. Ejemplos de disolventes inertes adecuados son los disolventes

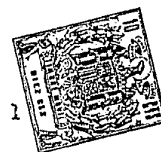




de hidrocarburo aromático tales como benceno o tolueno, los disolventes de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, los disolventes de éter cíclico tales como tetrahidrofurano o dioxano, y los disolventes de alcohol inferior tal como etanol, y los disolventes apróticos tales como dimetilformamida o acetona. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura elevada, convenientemente de 50 a 150°C. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o de potasio, o una base orgánica tal como piridina o trietilamina.

Ejemplos de radicales protectores adecuados para la función carbonilo son los cetales que pueden disociarse a temperaturas bajas, preferentemente a una temperatura por debajo de 25°C, especialmente de 0 a 25°C. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de ácidos que no sean altamente concentrados. Ejemplos de formas protegidas del grupo carbonilo son los cetales de mono- o di-alcoholes alquílicos inferiores. Pueden usarse mono-alcoholes diferentes para producir cetales mixtos. Sin embargo, se prefiere usar cetales cíclicos con 5 a 6 miembros en el anillo, especialmente dioxolan-2-ilideno. La separación del grupo protector una vez finalizada la reacción puede efectuarse de los cetales resultantes, convenientemente brutos, en forma conocida, p.ej. mediante hidrólisis con un ácido mineral diluido, p.ej. con ácido clorhídrico desde 20 % hasta 2 normal. Cuando R_4 en los compuestos de fórmula I contiene un grupo éster, las condiciones





de reacción para la disociación del cetal deberán seleccionarse en tal forma que se evite una disociación simultánea del éster en R_4 . Consideraciones similares son válidas en la variante e) del procedimiento.

5 La variante b) del procedimiento puede llevarse a cabo bajo las condiciones de reacción convencionales para la esterificación o para la formación de carbamato, p.ej. un compuesto de fórmula I_c puede reaccionarse con un haluro o anhídrido de ácido de fórmula IV_a ,



10 en donde R_6 y X^I tienen los significados arriba indicados, o con un isocianato de alquilo de fórmula IV_b ,



en donde R_6 tiene el significado arriba indicado.

La temperatura de la reacción puede ser de aprox. 10 a 80°C. Si se desea, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, o un disolvente de éter cíclico, tal como dioxano o tetrahidrofurano, o un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo. La esterificación de un compuesto de fórmula I_c con un compuesto de fórmula IV_a puede efectuarse convenientemente en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. un carbonato de metal alcalino, p.ej. carbonato de sodio o de potasio, o una base orgánica tal como piridina o trietilamina. Un exceso de base orgánica en forma líquida puede servir simultáneamente como disolvente.

15

20

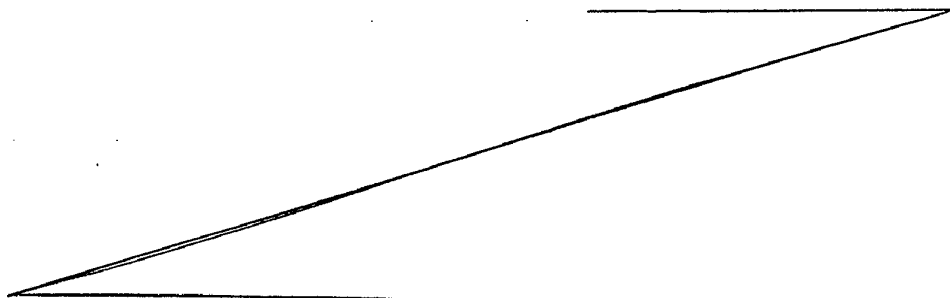


La variante c) del procedimiento puede efectuarse en la forma convencional para la producción de cetonas a partir de alcoholes mediante oxidación. Ejemplos de agentes de oxidación son los agentes de oxidación inorgánicos, p.ej. dióxido de manganeso o ácido crómico, o un cromato en presencia de un ácido, p.ej. dicromato. Un sistema de oxidación preferido es el sistema de Oppenauer, es decir una cetona o aldehído en presencia de un alcoholato de aluminio como agente de oxidación, p.ej. acetona e isopropilato de aluminio.

Alternativamente puede usarse dimetilsulfóxido. Otros agentes de oxidación adecuados son el peróxido de hidrógeno y los perácidos. La reacción de oxidación puede efectuarse en un disolvente inerte. Son ejemplos de disolventes adecuados para la oxidación en un medio anhidro los siguientes: disolventes de hidrocarburo tal como éter de petróleo, disolventes de hidrocarburo halogenado tal como tetracloruro de carbono o cloroformo, y disolventes aromáticos tal como benceno, o acetona o piridina.

Cuando se usa un agente de oxidación inorgánico, la reacción se efectúa preferentemente en un medio acuoso, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua, p.ej. acetona o ácido acético.

Cuando R_4 en el compuesto de fórmula V es hidroxilo, las condiciones de oxidación deberán seleccionarse de tal modo que sólo sea afectado el grupo de alcohol bencílico. Se prefiere usar cantidades estequiométricas o un ligero exceso del agente de

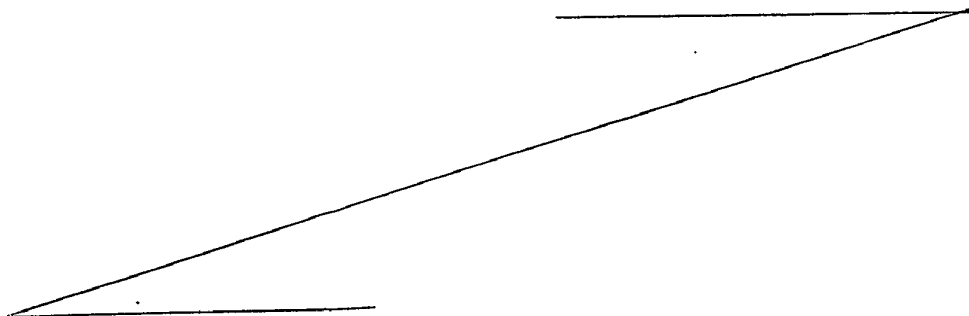




oxidación y efectuar la reacción a una temperatura baja, p.ej. a temperatura ambiente. Los métodos de oxidación suaves adecuados para la oxidación selectiva del grupo bencílico secundario especialmente son el sistema de Oppenauer, dimetilsulfóxido o cromato en piridina.

La variante d) del procedimiento puede llevarse a cabo de acuerdo con los métodos convencionales para la eterificación de alcoholes bajo condiciones suaves. De acuerdo con un método preferido para efectuar el procedimiento, se convierte un compuesto de fórmula Ih, p.ej., en un éster de ácido sulfónico, el que se reacciona en forma conocida con un alcoholato de metal. Esta última reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, p.ej. desde aprox. 50 hasta 150°C, preferentemente desde 90 hasta 100°C. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

Los ésteres de ácido sulfónico, preferidos, de los compuestos de fórmula Ih son los ésteres de ácido alquilsulfónico inferior, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente los ésteres de ácido metilsulfónico o ésteres de ácido arilsulfónico, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, especialmente éster de ácido benceno- o p-toluenosulfónico. Para la conversión en ^{sus} ésteres de ácido sulfónico, los compuestos de fórmula Ih pueden esterificarse en forma convencional con un haluro de ácido sulfónico. La reacción de esterificación se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en un disolvente

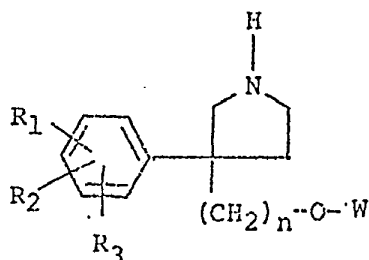




aprótico tal como dimetilformamida. La reacción de esterificación se efectúa preferentemente en presencia de una base preferentemente orgánica tal como piridina. La temperatura de la reacción de esterificación convenientemente es de 0 a 50°C.

5 Los materiales iniciales pueden obtenerse, p.ej., como sigue:

a') Un compuesto de fórmula IIa,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, y

10

W es $-Y-R_6$, o,

cuando n es 1, W es R_6 ,

en donde R_6 es alquilo inferior, e

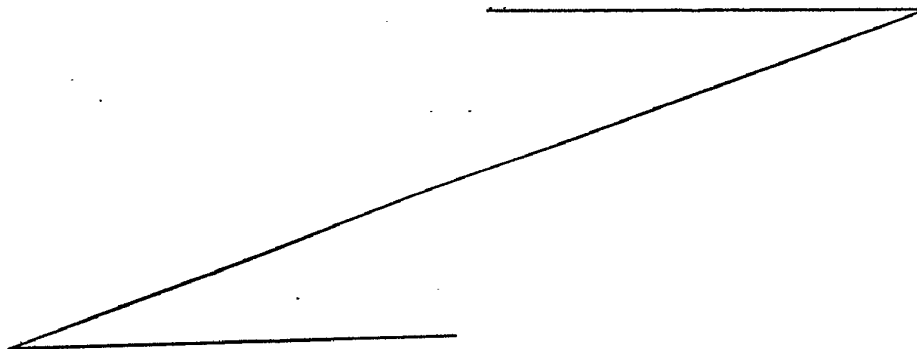
Y es $-CO-$, o,

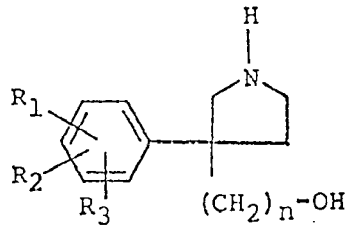
cuando n es 1,

15

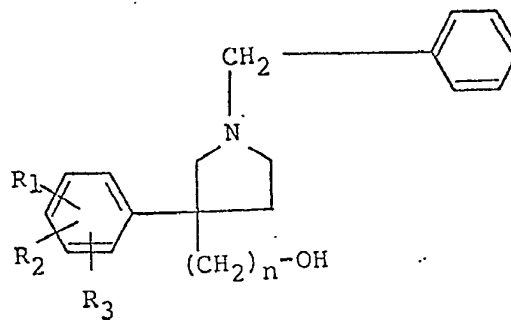
alternativamente $-CO-NH-$,

que es un material inicial para la variante a) del procedimiento, puede, p.ej., obtenerse mediante bencilación en forma conocida de un compuesto de fórmula IIb,





en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados, para producir un compuesto de fórmula VI,



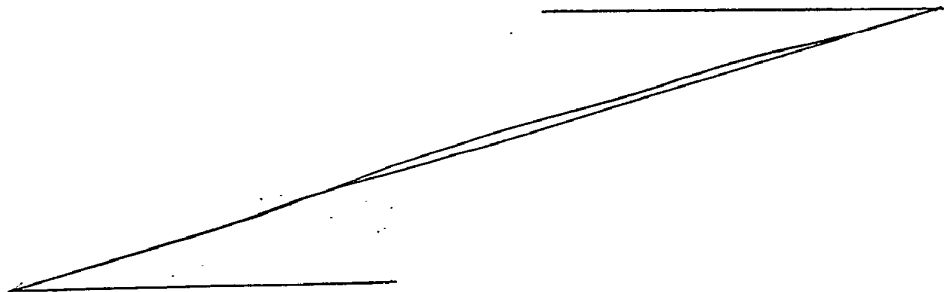
5

en donde R_1 , R_2 , R_3 y n tienen los significados arriba indicados.

10

El compuesto VI puede reaccionarse luego con un compuesto de fórmula IV bajo condiciones de reacción análogas a las descritas con referencia a la variante b) del procedimiento y el compuesto resultante puede desbencilarse en la forma convencional para producir un compuesto de fórmula IIa en donde W es $-Y-R_6$.

Alternativamente el compuesto de fórmula VI puede eterificarse bajo condiciones de reacción análogas a las descritas con referencia a la variante d) del procedimiento

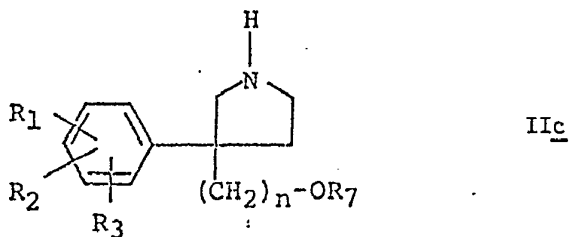




y el compuesto resultante puede desbencilarse en la forma convencional para producir un compuesto de fórmula IIa en donde W es R₆. El grupo bencilo puede separarse convenientemente mediante hidrogenólisis.

5 La bencilación de un compuesto de fórmula IIb puede efectuarse en forma conocida, p.ej. mediante reacción con una cantidad molar de un haluro de bencilo, en un disolvente inerte, p.ej. un disolvente de hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, un disolvente aprótico tal como dimetil-
10 formamida, o un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, convenientemente en presencia de un agente ligador de ácidos, p.ej. carbonato de sodio.

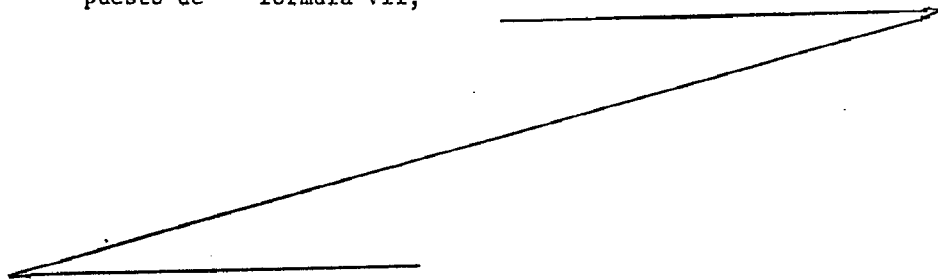
b') Un compuesto de fórmula IIc,

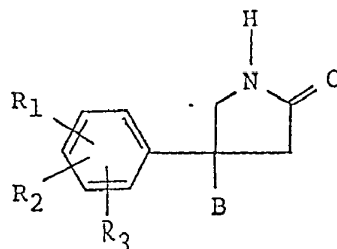


15 en donde R₁, R₂, R₃ y n tienen los significados arriba indicados, y

R₇ es hidrógeno, o,
cuando n es 2, también significa alquilo inferior,

20 que es un material inicial para la variante a) del procedimiento, puede obtenerse, p.ej., mediante reducción de un compuesto de fórmula VII,





VII

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba
indicados, y

B es $-(CH_2)_{n-1}-COOR_8$,

en donde n tiene el significado arriba
indicado, y

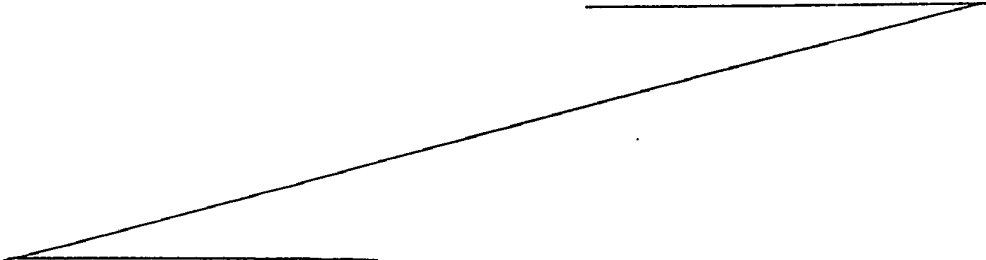
R_8 es alquilo inferior,

o $-(CH_2)_2-OH$,

o $-(CH_2)_2-OR_6$,

en donde R_6 tiene el significado
arriba indicado.

R_7 y R_8 preferentemente contienen de 1 a 3 átomos de
carbono, y especialmente significan etilo. La reducción puede
efectuarse, p.ej., con hidruros metaloides o metálicos, o
hidruros metaloides o metálicos complejos que sean adecuados
para la reducción de ésteres y amidas. Ejemplos de hidruros de
metal adecuados son el hidruro de aluminio y los hidruros de
aluminio complejos, tales como el hidruro de litio y aluminio,
el hidruro de diisobutil-aluminio, los hidruros de trialcoxi-
litio y aluminio, el dihidro-bis-(2-metoxietoxi)aluminato de
sodio o el diborano o hidruros de borano complejos tal como el

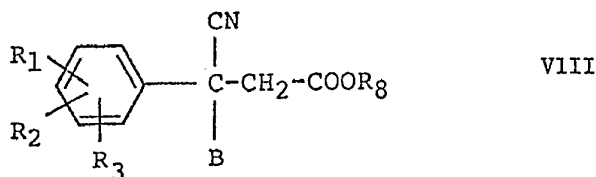




borohidruro de litio. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, p.ej. un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o dimetoxietano.

5 En lugar de un compuesto de fórmula VII también es posible usar un compuesto correspondiente bencilado en el átomo de nitrógeno, en cuyo caso el compuesto resultante se desbencila a continuación. En lugar de un compuesto de fórmula VII, en donde B es $-(CH_2)_{n-1}-COOR_8$, también es posible usar los ácidos obtenidos del mismo mediante hidrólisis del grupo éster, p.ej. mediante hidrólisis alcalina en la forma
10 convencional.

c') Un compuesto de fórmula VII puede obtenerse, p.ej., mediante hidrogenación de un compuesto de fórmula VIII,

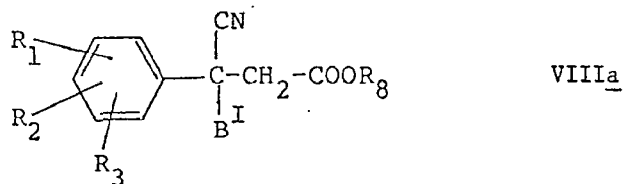


15 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_8 y B tienen los significados arriba indicados,
en presencia de un catalizador, con ciclización. La hidrogenación se efectúa preferentemente a una temperatura desde aprox. 50 hasta 100°C, especialmente 80°C, en un autoclave a aprox. 70 a 95, p.ej. 71 a 91, convenientemente 81 atmósferas, de presión de hidrógeno, en presencia de un disolvente orgánico
20 inerte, p.ej. un disolvente de alcohol inferior, preferentemente de 1 a 4, p.ej. 1 ó 2, átomos de carbono, o un disolvente de



hidrocarburo tal como ciclohexano. Un ejemplo de un catalizador adecuado es el níquel de Raney.

d') Un compuesto de fórmula VIIIa,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_8 tienen los significados
arriba indicados, y

5

B^I es $-\text{CH}_2-\text{COOR}_8$,

en donde R_8 tiene el significado
arriba indicado,

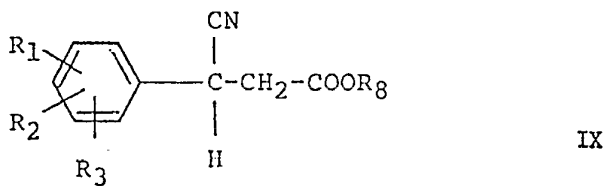
o $-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$,

10

o $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-R_6$,

en donde R_6 tiene el significado
arriba indicado,

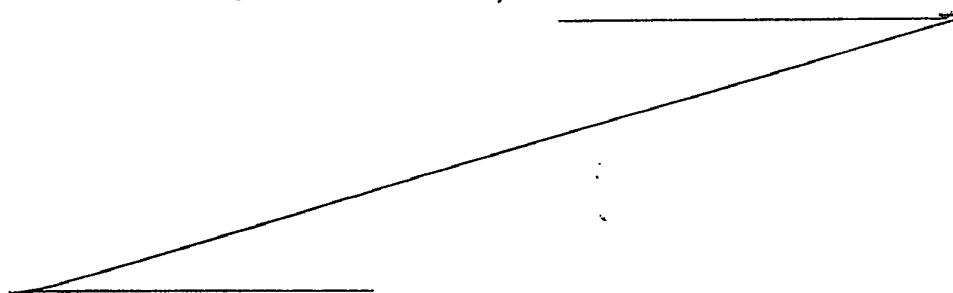
puede producirse, p.ej., mediante reacción de un compuesto de
fórmula IX,

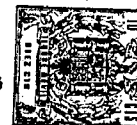


15

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_8 tienen los significados
arriba indicados,

con un compuesto de fórmula X,





X

en donde B^I tiene el significado arriba indicado, y

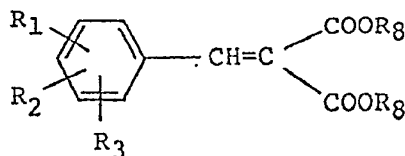
X^{II} es cloro o preferentemente bromo,

en presencia de un agente de condensación básico, p.ej.

amida o hidruro de sodio, en un disolvente orgánico inerte,

5 p.ej. éter dietílico absoluto o tolueno.

e') Un compuesto de fórmula IX puede obtenerse, p.ej., mediante reacción de un compuesto de fórmula XI,



XI

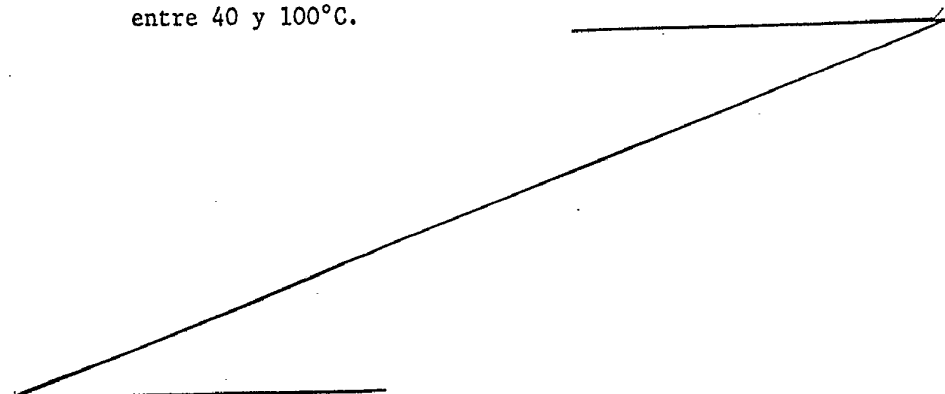
en donde R₁, R₂, R₃ y R₈ tienen los significados arriba indicados,

10 con un cianuro preferentemente de metal alcalino, especialmente cianuro de potasio, convenientemente en solución acuosa, convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte miscible con agua, p.ej. un alcohol inferior de fórmula XII,



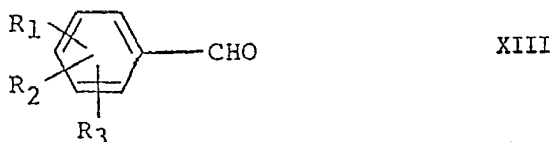
XII

15 en donde R₈ tiene el significado arriba indicado, especialmente etanol. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura elevada, p.ej. a una temperatura entre 40 y 100°C.



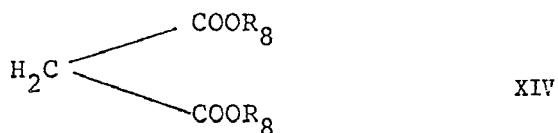


f') Un compuesto de fórmula XI puede obtenerse, p.ej.,
reaccionando en forma conocida un compuesto de fórmula XIII,



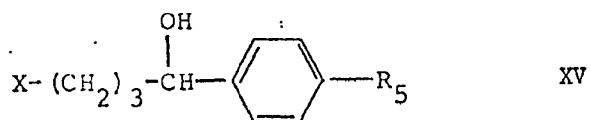
en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados
arriba indicados,

5 con un éster de ácido malónico de fórmula XIV,



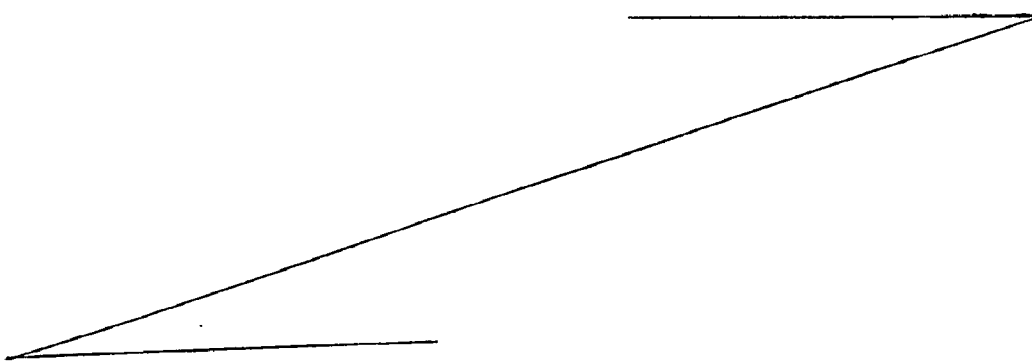
en donde R_8 tiene el significado arriba indicado.

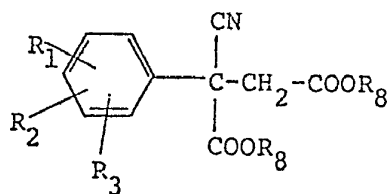
g') Un compuesto de fórmula V, usado como material inicial en la
variante c) del procedimiento, puede obtenerse, p.ej.,
reaccionando un compuesto de fórmula II con un compuesto
10 de fórmula XV,



en donde R_5 y X tienen los significados arriba indicados.
La reacción puede efectuarse, p.ej., bajo las condiciones de
reacción indicadas en la variante a) del procedimiento.

h') Un compuesto de fórmula VIII**b**,

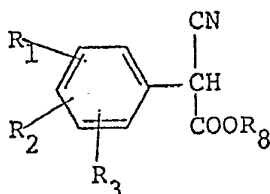




VIIIb

en donde R₁, R₂, R₃ y R₈ tienen los significados arriba indicados,

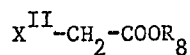
usado en la variante c') del procedimiento, puede obtenerse, p.ej., reaccionando un compuesto de fórmula XVI,



XVI

5 en donde R₁, R₂, R₃ y R₈ tienen los significados arriba indicados,

con un compuesto de fórmula XVII,



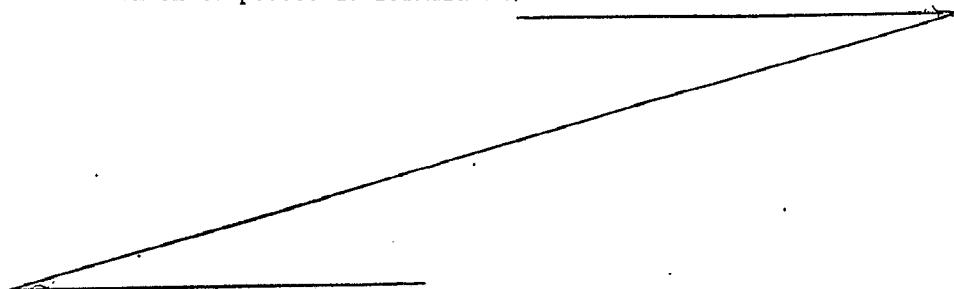
XVII

en donde X^{II} y R₈ tienen los significados arriba indicados,

10 p.ej. bajo las condiciones de reacción arriba mencionadas en relación con la variante d') del procedimiento.

i') Un compuesto de fórmula Ic, usado como material inicial para la variante b) del procedimiento, puede producirse de acuerdo con la variante a) del procedimiento, en donde R₄ es hidroxí en un compuesto de fórmula II.

15





j') Un compuesto de fórmula I_h , usado como material inicial para la variante d) del procedimiento, puede producirse de acuerdo con la variante a) del procedimiento, en donde n es 1 y R_4 es hidroxilo en un compuesto de fórmula II.

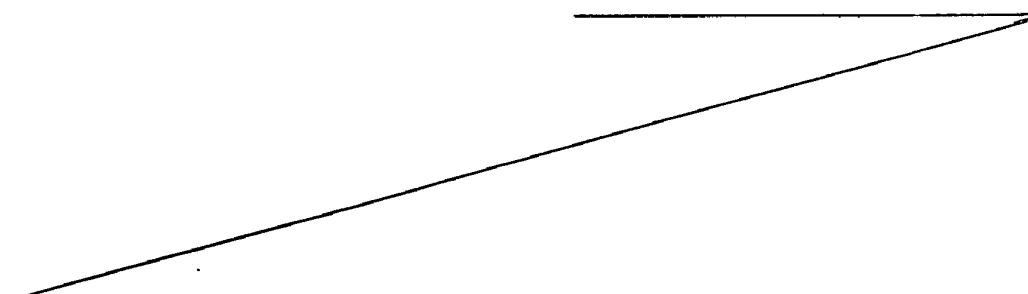
5 En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I pueden aislarse y purificarse en la forma convencional. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa.

15 Entre los ácidos representativos para la formación de sales de adición de ácido se incluyen los ácidos orgánicos, tales como los ácidos fumárico, 1,5-naftaleno-disulfónico y maleico, y los ácidos minerales, tales como los ácidos halohídrico, sulfúrico y fosfórico.

20 Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos. Particularmente exhiben una actividad analgésica, demostrada en los ensayos normales, p.ej. el experimento de la reacción de la cola en ratones y el experimento del síndrome de la fenilbenzoquinona en ratones.

25 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes analgésicos. Una dosificación diaria indicada es de aprox.





30 a aprox. 300 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única conteniendo desde aprox. 7 hasta aprox. 150 mg, o en forma de preparación de acción prolongada.

5 La 4-[3-p-clorofenil-3-(2-hidroxietyl)pirrolidin-1-il]-p-fluorobutirofenona posee propiedades especialmente interesantes.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad
10 como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma convencional. Una forma de sal de adición de ácido representativa es el clorhidrato. La presente invención también proporcione una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido
15 farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden presentarse, p.ej., en forma de una solución o una tableta.

En una clase de compuestos

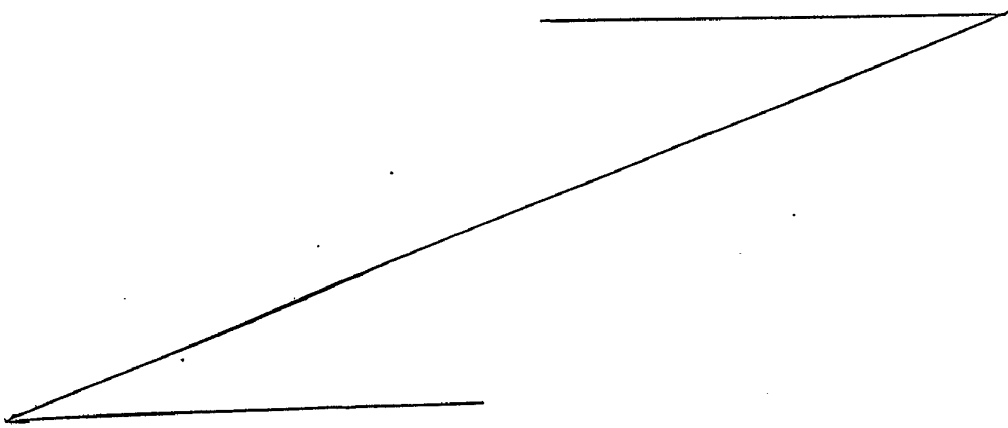
20 R_1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, especialmente flúor o cloro, o alcoxi,

R_2 es hidrógeno, cloro o alcoxi,

R_1 y R_2 juntas son metilenodioxi,

R_3 es hidrógeno o alcoxi, y

A es carbonilo o 1,3-dioxolan-2-ilideno.





R_2 y R_3 preferentemente son hidrógeno. Con mayor preferencia R_2 se encuentra en una posición para y especialmente es cloro o hidrógeno.

Preferentemente n es 2 y R_4 es hidroxilo.

5 Preferentemente A es carbonilo, especialmente en relación con la variante d) del procedimiento. A^{III} preferentemente es 1,3-dioxolan-2-ilideno o 1,3-dioxan-2-ilideno.

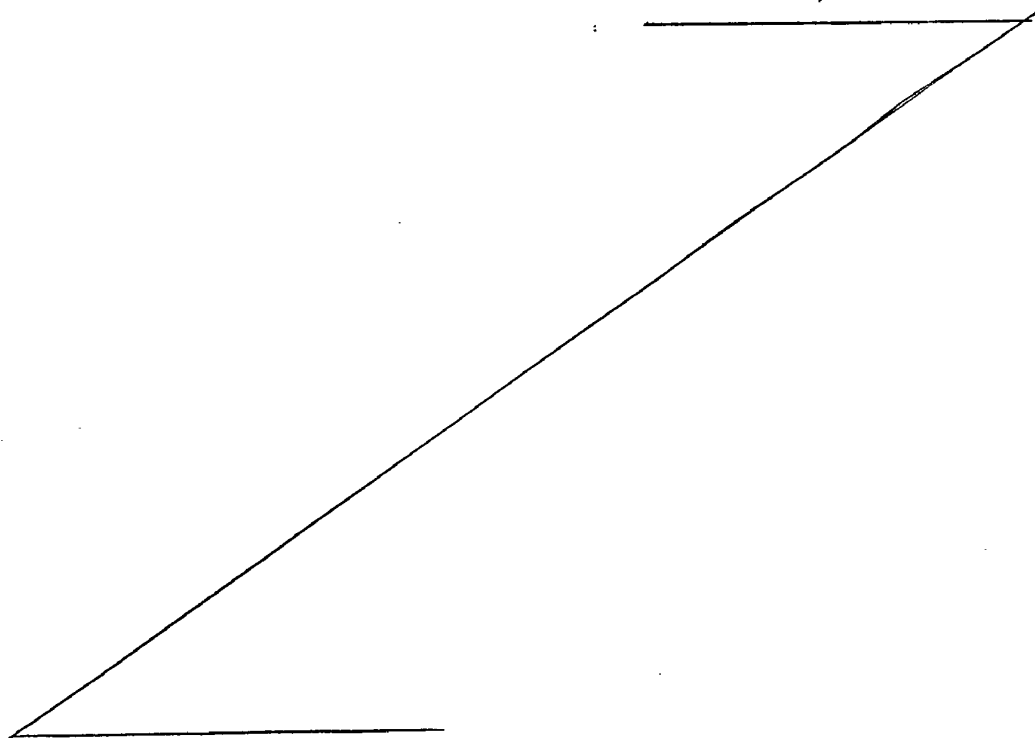
En otra clase de los compuestos R_5 preferentemente es flúor, preferentemente R_1 y R_2 son hidrógeno o cloro.

10 R_3 preferentemente es hidrógeno.

En otra clase de los compuestos R_1 y R_2 juntas son metilendioxo o metoxi y R_3 es hidrógeno.

En otra clase de los compuestos R_1 es alquilcarboxi.

15 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius. El éter se refiere al éter dietílico. La temperatura ambiente es de 10 a 30°.





EJEMPLO 1: p-Fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-fenil-1-
pirrolidinil]butirofenona
[variante a) del procedimiento]

6,6 g de 3-(2-hidroxietil)-3-fenil-
5 pirrolidina y 7,0 g de 4-cloro-p-fluorobutirofenona
se calientan al reflujo con 6,5 g de carbonato de sodio
en 100 cc de tolueno durante 6 horas con agitación.
Luego se filtra, se separa el disolvente mediante eva-
poración y se recoge el residuo aceitoso en 100 cc de
10 ácido clorhídrico 2 normal. La solución ácida se lava
dos veces con 50 cc de cloroformo cada vez, luego se
alcaliniza con una solución 2 normal de sosa cáustica
mientras se enfría y se extrae tres veces con 50 cc
de cloroformo cada vez. El extracto se seca sobre
15 sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación;
el compuesto del título bruto, resultante, se convier-
te en su forma de 1,5-naftaleno-disulfonato. P.F.
169 a 171° (de etanol).

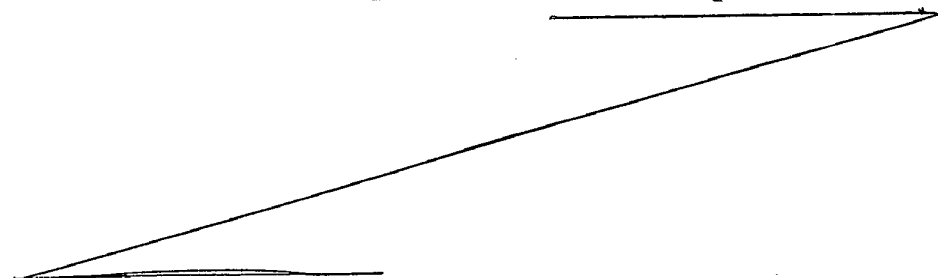
El material inicial se obtiene como sigue:

20 a) 200 g de éster dietílico del ácido malónico, 144 g
de benzaldehído, 14 cc de piperidina y 11,7 g de
ácido benzoico en 400 cc de benceno se calientan
al reflujo en un separador de agua (temperatura
del baño 130 a 140°, separación de agua aproxima-



5 damente 25 cc) durante 14 horas. Después de
enfriar, se añaden 200 cc de benceno y se lava
sucesivamente dos veces con 200 cc de agua cada
vez, dos veces con 200 cc de ácido clorhídrico
normal cada vez y con 100 cc de una solución satu-
rada de bicarbonato de sodio, y el benceno se se-
para mediante destilación sobre un evaporador rota-
torio. El éster dietílico del ácido benzalmalónico,
resultante, se purifica mediante destilación. P.E.
10 143 a 152° a 0,2 mm de Hg.

b) 120 g de éster dietílico del ácido benzalmalónico,
33,6 g de cianuro de potasio, 1600 cc de etanol
y 160 cc de agua se agitan a una temperatura del
baño de 60° durante 12 a 14 horas. Luego se enfría
15 con agua helada, el bicarbonato de potasio que cris-
taliza se separa mediante filtración, el filtrado
se neutraliza con aprox. 15 cc de ácido clorhídrico
normal, se pasa aire a través de la solución con
una bomba de agua durante una hora, el disolvente
20 se separa mediante destilación sobre un evaporador
rotatorio, el residuo aceitoso se descompone con
100 cc de agua y se extrae 6 veces con 250 cc de
éter cada vez. El éster etílico del ácido
3-ciano-3-fenilpropiónico, obtenido después de





separar el éter mediante destilación, se purifica mediante destilación al vacío. P.E. 125 a 130° a 0,15 mm de Hg.

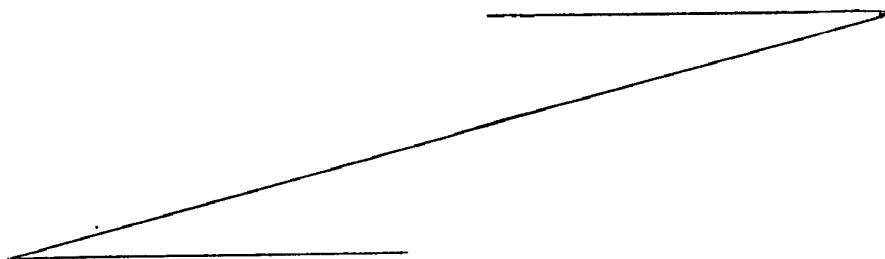
5 c) 42 g de amida de sodio, suspendidos en 400 cc de éter absoluto, se añaden por gotas, a temperatura ambiente, a una solución de 158 g de éster etílico del ácido 3-ciano-3-fenilpropiónico y 144 g de éster etílico del ácido bromoacético en un litro de éter absoluto. Después de la adición de aproxima-
10 damente la mitad de la suspensión, la solución de la reacción adquiere un color pardo claro y comienza a hervir. Una vez finalizada la adición por gotas, se calienta la solución de la reacción al reflujo durante 2 horas, se enfría, se descompone
15 el exceso de amida de sodio mediante la cuidadosa adición de agua por gotas, se lava la solución de éter con 250 cc de ácido clorhídrico 2 normal y con 250 cc de agua y se concentra mediante evaporación. El éster dietílico del ácido 3-ciano-3-
20 fenilglutárico, resultante, se purifica mediante destilación al vacío. P.E. 172 a 175° a 0,08 mm de Hg.

d) 45 g de níquel de Raney se añaden a 254,2 g de éster dietílico del ácido 3-ciano-3-fenilglutárico



en 1,5 litros de metanol absoluto y se efectúa la hidrogenación en un autoclave de 5 litros durante 30 horas a 80° y una presión de hidrógeno de 81 atmósferas. Después de enfriar, se separa el catalizador mediante filtración, se concentra el filtrado sobre un evaporador rotatorio, se recoge el aceite resultante de color amarillo claro en 1,5 litros de cloroformo y se lava con 25 cc de ácido clorhídrico 2 normal, con 100 cc de una solución saturada de bicarbonato de sodio y con 100 cc de agua. El éster etílico del ácido 5-oxo-3-fenil-3-pirrolidinacético, obtenido después de concentrar la fase de cloroformo, cristaliza al rasparse con éter. P.F. 49 a 51° (de acetato de etilo/éter de petróleo).

e) 195 g de éster etílico del ácido 5-oxo-3-fenil-3-pirrolidinacético se disuelven en una mezcla de 200 cc de agua, 47 g de hidróxido de sodio y 750 cc de etanol, a temperatura ambiente, mientras se agita. Después de reposar durante una hora a temperatura ambiente, cristaliza la forma de sal sódica del ácido 5-oxo-3-fenil-3-pirrolidinacético. Esta se disuelve en 600 cc de agua y se acidifica con aproximadamente 600 cc de ácido clorhídrico





2 normal mientras se enfría con hielo, con lo cual se separa el ácido 5-oxo-3-fenil-3-pirrolidinacético en forma cristalina. P.F. 186 a 188° (de etanol).

- 5 f) 18,5 g de ácido 5-oxo-3-fenil-3-pirrolidinacético se reducen mediante calentamiento con 9,5 g de hidruro de litio y aluminio en 600 cc de tetrahidrofurano a 3-(2-hidroxietil)-3-fenil-pirrolidina. P.F. 112 a 114° (de acetato de etilo/éter de petróleo).
- 10

EJEMPLO 2: 4-(3-p-Clorofenil-3-hidroximetil-1-pirrolidinil)-p-fluorobutiropfenona
[variantes a) y e) del procedimiento]

8,5 g de 3-p-clorofenil-3-hidroximetil-pirrolidina, 11,2 g de 2-(3-cloropropil)-2-(p-fluorofenil)-1,3-dioxolano, 8,5 g de carbonato de sodio y 0,1 g de yoduro de sodio se agitan a 120° en 60 cc de dimetilformamida durante 12 horas. A continuación se filtra y se concentra el filtrado mediante evaporación. El residuo aceitoso se agita con 120 cc de ácido clorhídrico al 20% a 20° durante una hora; la solución ácida se lava con 50 cc de cloroformo, se alcaliniza luego con una solución 2 normal de sosa cáustica y se extrae dos veces con 50 cc de cloroformo

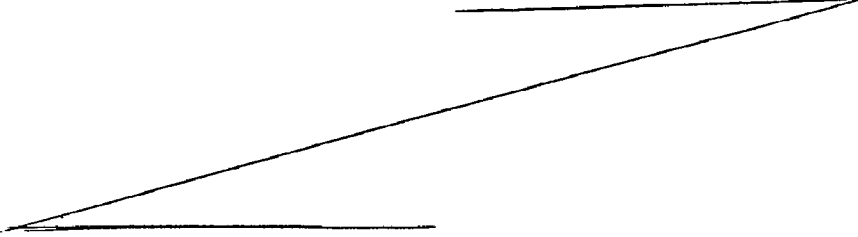
15

20



5 cada vez. El compuesto del título, bruto, obtenido después de concentrar la fase de cloroformo que ha sido secada sobre sulfato de sodio, se convierte en su forma de naftaleno-1,5-disulfonato. P.F. 200 a 202° (de etanol).

El material inicial puede obtenerse como sigue:

- 10 a) Una solución de 22,3 g de éster del ácido p-cloro-fenil-cianoacético en 10 cc de tolueno se añade primero, por gotas, a una suspensión de 2,4 g de hidruro de sodio en 40 cc de tolueno, con agitación, y a continuación se añaden 16,7 g de éster etílico del ácido bromoacético. La
- 15 mezcla se calienta luego al reflujo durante una hora, se filtra, y el disolvente se separa mediante destilación. El aceite amarillo resultante se disuelve en un litro de ciclohexano y se efectúa
- 20 la hidrogenación con níquel de Raney a 80° y a una presión de hidrógeno de 81 atmósferas durante 15 horas. Después de enfriar, se separa el catalizador mediante filtración, se concentra el filtrado mediante evaporación y se cristaliza la 3-carbetoxi-3-p-clorofenil-5-pirrolidona resultante. P.F. 129 a 131° (de etanol).
- 



b) 6,6 g de 3-carbetoxi-3-p-clorofenil-5-pirroli
se reducen con 3,6 g de hidruro de litio y alumi-
nio mediante calentamiento en 150 cc de tetra-
hidrofurano a 3-p-clorofenil-3-hidroximetil-
5 pirrolidina, la que se convierte en su forma de
clorhidrato. P.F. 152 a 154° (de etanol/éter).

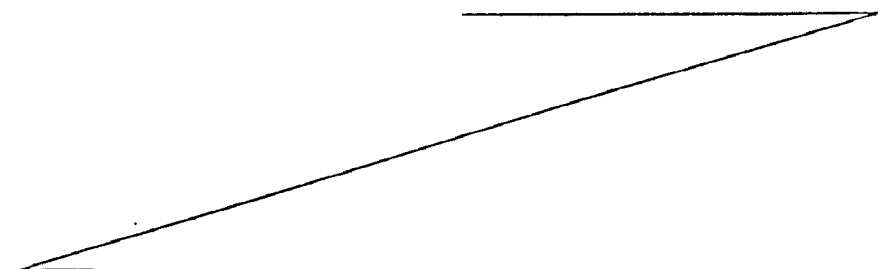
EJEMPLO 3: 4-[3-p-clorofenil-3-(2-hidroxi-
pirrolidin-1-il)]-p-fluorobutirofenona
[variantes a) y e) del procedimiento]

10 15,5 g de 3-[p-clorofenil-3-(2-hidroxi-
etil)]pirrolidina y 20,2 g de 2-(3-cloropropil)-2-
(p-fluorofenil)-1,3'-dioxolano se agitan junto con
15 g de carbonato de sodio (anhidro) en 200 cc de
dimetilformamida a 100° durante 5 horas. Luego se
15 filtra y se evapora hasta sequedad sobre un evapora-
dor rotatorio. El aceite resultante de color pardo
claro se recoge en 100 cc de cloroformo y se agita
junto con 200 cc de ácido clorhídrico 2 normal, a
temperatura ambiente, durante 1 hora y media. La solu-
20 ción de la reacción se alcaliniza luego con solución
de sosa cáustica y se extrae repetidamente con 100 cc
de cloroformo cada vez. Una solución de ácido
naftaleno-1,5-disulfónico en etanol se añade al com-
puesto del título, bruto, obtenido después de concen-



trar las soluciones de cloroformo que han sido secadas sobre sulfato de sodio. La forma de naftaleno-1,5-disulfonato del compuesto del título tiene un P.F. de 195 a 197° después de la recristalización de etanol.

- 5 El material inicial puede obtenerse como sigue:
- a) éster dietílico del ácido p-clorobenzalmalónico, producido en forma análoga al Ejemplo 1 a), P.E. 135 a 142° a 0,2 mm de Hg.
 - 10 b) éster etílico del ácido 3-(p-clorofenil)-3-cianopropiónico, producido en forma análoga al Ejemplo 1 b), P.E. 141 a 146° a 0,3 mm de Hg.
 - c) éster dietílico del ácido 3-(p-clorofenil)-3-cianoglutárico, producido en forma análoga al
15 Ejemplo 1 c), P.E. 166 a 169° a 0,3 mm de Hg.
 - d) éster etílico del ácido 3-(p-clorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético, producido en forma análoga al Ejemplo 1 d). El producto bruto se usa para la reacción siguiente.
 - 20 e) El ácido 3-(p-clorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético se produce en forma análoga al Ejemplo 1 e). La solución de la reacción alcalina se



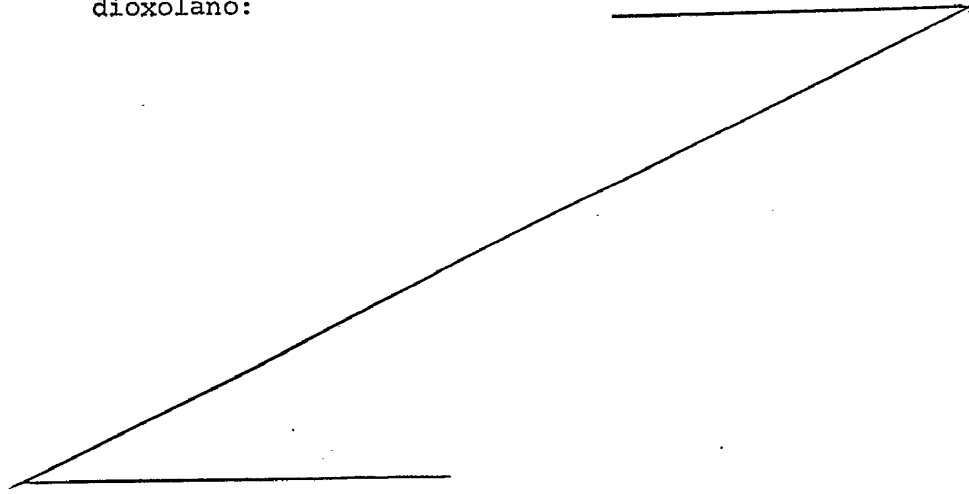


sacude perfectamente una vez con 100 cc de cloruro de metileno con el fin de separar los productos laterales de la hidrogenación en la reacción d) precedente.

5 Se añaden 750 cc de ácido clorhídrico 2 normal y la mezcla se extrae cinco veces con 150 cc de cloruro de metileno cada vez, la fase de cloruro de metileno se concentra y el ácido 3-(p-clorofenil-5-oxo-3-pirrolidinacético se recrystaliza de etanol. P.F. 190 a 191°.

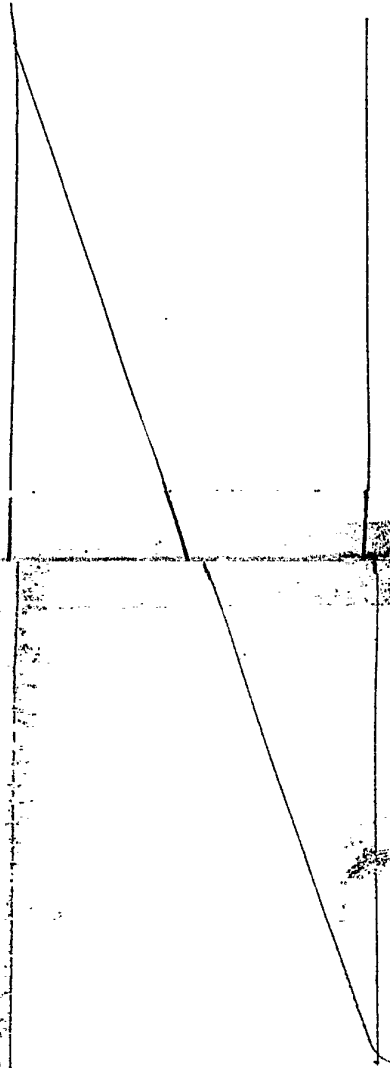
10 f) 3-p-clorofenil-3-(2-hidroxietyl)pirrolidina, producida en forma análoga al Ejemplo 1f). El producto bruto se usa como tal para la reacción siguiente.

15 Los compuestos siguientes también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, 2 ó 3, mediante reacción de los compuestos correspondientes de fórmula II con 4-cloro-p-fluorobutirofenona ó 2-(3-cloropropil)-2-(p-fluorofenil)-1,3-dioxolano:





Ejem- plo No.	Compuesto	producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
4	<p>p-fluoro-4-(3-hidroxi-<u>metil</u>-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona</p> <p>Materia<u>l</u> inicial: 3-hidroxi-<u>metil</u>-3-fenilpirrodilida</p>	<p>2</p> <p>2a-b</p>	<p>P.F. de la forma de hidrogenofumarato 149 a 151º</p> <p>P.F. 98 a 100º (de acetato de etilo)</p>
5	<p>p-fluoro-4-(3-(2-metoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona</p> <p>Materia<u>l</u> inicial: a) éster etílico del ácido 3-ciano-5-metoxi-3-fenil-valérico b) 3-(2-metoxietil)-5-oxo-3-fenilpirrolidina c) 3-(2-metoxietil)-2-fenilpirrolidina</p>	<p>2</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>1f</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 179 a 181º</p> <p>P.E. 152 a 155º a 0,1 mm de Hg producto bruto aceitoso P.E. 86º a 0,05 mm de Hg</p>
6	<p>p-fluoro-4-(3-(2-hidroxi-<u>etil</u>)-3-isopropilfenil)-1-pirrolidinil-<u>2</u>-butirofenona</p>	<p>3</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 148 a 149º (de etanol)</p>



76

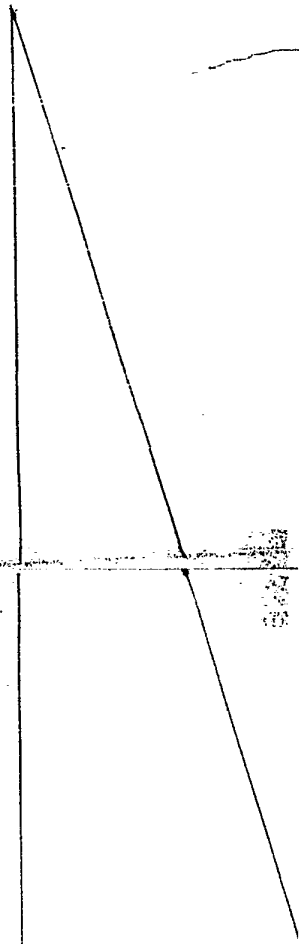
Ejem- plo No.	Compuesto	producci análoga Ej.
4	<p>p-fluoro-4-(3-hidroximetil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona</p> <p>Material inicial: 3-hidroximetil-3-fenilpirrodilida</p>	<p>2</p> <p>2a-</p>
5	<p>p-fluoro-4-\int3-(2-metoxietil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster etílico del ácido 3-ciano-5-metoxi-3-fenil-valérico</p> <p>b) 3-(2-metoxietil)-5-oxo-3-fenil-pirrolidina</p> <p>c) 3-(2-metoxietil)-2-fenil-pirrolidina</p>	<p>2</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>1f</p>
6	<p>p-fluoro-4-\int3-(2-hidroxietil)-3-p⁻isopropilfenil)-1-pirrolidinil\int-butirofenona</p>	<p>3</p>



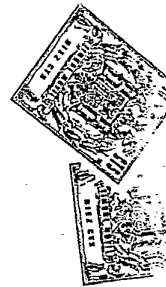
producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
2 2a-b	P.F. de la forma de hidrogenfumarato 149 a 151° P.F. 98 a 100°(de acetato de etilo)
2 1c 1d 1f	P.F. de la forma de naftaleno-1,5- disulfonato: 179 a 181° P.E. 152 a 155° a 0,1 mm de Hg producto bruto aceitoso P.E. 86° a 0,05 mm de Hg
3	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disul fonato: 148 a 149° (de etanol)



Ejempl plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster etílico del ácido 4-isopropilbenzamalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(4-isopropilfenil)-propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(4-isopropilfenil)-glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(4-isopropilfenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(4-isopropilfenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxi-etil)-3-(p-isopropilfenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.E. 152 a 154^g a 0,4 mm de Hg</p> <p>P.E. 146 a 149^g a 0,1 mm de Hg</p> <p>P.E. 166 a 190^g a 0,2-0,4 mm de Hg</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 175 a 178^g</p> <p>producto bruto se usa como tal para la reacción siguiente</p>
7	<p>P-fluoro-4-3-(2-hidroxi-etil)-3-(p-metoxifenil)-1-pirrolidinil-7-buti-rofenona</p>	3	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfona to: 169 a 171^g (de etanol)</p>



Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga Ej.
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster etílico del ácido 4-isopropilbenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(4-isopropilfenil)-propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(4-isopropilfenil)-glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(4-isopropilfenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(4-isopropilfenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietil)-3-(p-isopropilfenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
7	<p>p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(m-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona</p>	3

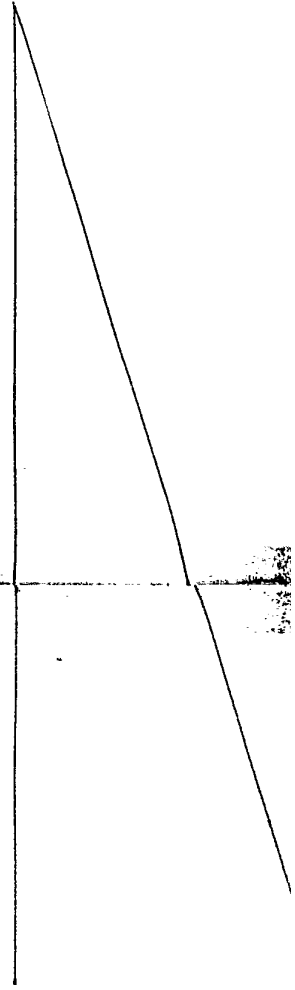


Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.E. 152 a 154° a 0,4 mm de Hg</p> <p>P.E. 146 a 149° a 0,1 mm de Hg</p> <p>P.E. 166 a 190° a 0,2-0,4 mm de Hg</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 175 a 178°</p> <p>producto bruto se usa como tal para la reacción siguiente</p>
<p>3</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfona to: 169 a 171° (de etanol)</p>



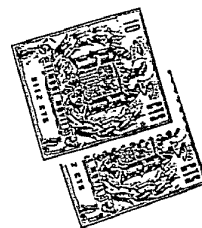
100-3846

Ejempl No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido m-metoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(m-metoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(m-metoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(m-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidin-acético</p> <p>e) ácido 3-(m-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietil)-3-(m-metoxifenil)pirrolidina</p>	<p>la</p> <p>lb</p> <p>lc</p> <p>ld</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.E. 140 a 150^o a 0,05 mm de Hg., P.F. 45^o</p> <p>P.E. 140 a 150^o a 0,3 mm de Hg</p> <p>P.E. 163 a 168^o a 0,2 mm de Hg</p> <p>producto bruto acetoso, usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 144 a 146^o (de etanol)</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>
8	<p>p-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)-3-(p-metoxifenil)-1-pirrolidinil)butirofenona</p>	3	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 168 a 169^o (de etanol)</p>



Ejemplo No.	Compuesto	Producción análoga Ej.
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido <u>m</u>-metoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(<u>m</u>-metoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(<u>m</u>-metoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(<u>m</u>-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(<u>m</u>-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietil)-3-(<u>m</u>-metoxifenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
8	p-fluoro-4- / 3-(2-hidroxietil)-3-(p-metoxifenil)-1-pirrolidinil / butirofenona	3

100-3846



Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
<p>iano- 1a</p> <p>-ciano- 1b</p> <p>m- 1c</p> <p>idin- 1d</p> <p>xo-3- 3e</p> <p>xi- 1f</p>	<p>P.E. 140 a 150° a 0,05 mm de Hg., P.F. 45°</p> <p>P.E. 140 a 150° a 0,3 mm de Hg</p> <p>P.E. 163 a 168° a 0,2 mm de Hg</p> <p>producto bruto acei- toso, usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 144 a 146° (de etanol)</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción si- guiente</p>
3-(p- tiro-	<p>3</p> <p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 168 a 169° (de etanol)</p>



100-3346

Ejempl- plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido p-metoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(p-metoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano 3-(p-metoxifenil)glutáico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(p-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(p-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxi-etil)-3-(p-metoxi-fenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.E. 145 a 160s a 0,5 mm de Hg</p> <p>P.E. 190 a 200sa 0,3 mm de Hg</p> <p>P.F. 65 a 75s (de éter/éter de petróleo)</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 172 a 175s</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>
9	<p>p-fluoro-4-(3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-1-pirrolidinil)butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3,4-metilenodioxibenzalmalónico</p>	<p>3</p> <p>1a</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 158 a 159s (de etanol)</p> <p>P.E. 196 a 204s a 0,7 mm de Hg</p>

Ejem- plo No.	Compuesto	Producci análoga Ej.
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido p-metoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(p-metoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano 3-(p-metoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(p-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(p-metoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietyl)-3-(p-metoxifenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
9	<p>p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-1-pirrolidinil]butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3,4-metilenodioxibenzalmalónico</p>	<p>3</p> <p>1a</p>

100-3846



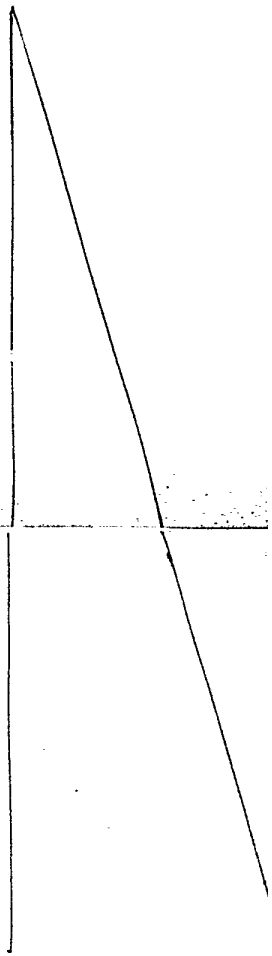
Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
- 1a	P.E. 145 a 160° a 0,5 mm de Hg
iano- 1b	P.E. 190 a 200°a 0,3 mm de Hg
-ciano 1c	P.F. 65 a 75° (de éter/ éter de petróleo)
P- 1d	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
xo-3- 3e	P.F. 172 a 175°
xi- 1f	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
-3- 3	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 158 a 159° (de etanol)
s,4- 1a	P.E. 196 a 204° a 0,7 mm de Hg



100-3846

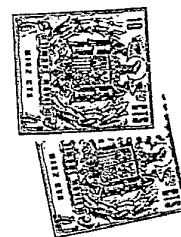
- 38 -

Ejemplo No.	Compuesto	Producción análoga al E.J.	Constantes físicas Observaciones
	<p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-metilenodioxifenil)-propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-metilenodioxifenil)-futrático</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(3,4-metilenodioxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(3,4-metilenodioxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4-metilenodioxifenil)pirrolidina</p>	<p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.E. 161 a 162 a 0,4 mm de Hg</p> <p>producto bruto usado, usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 220 a 222 a</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>
10	<p>p-fluoro-3-(2-hidroxietyl)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 2,4-dimetoxibenzalmalónico</p>	<p>3</p> <p>1a</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 170 a 172 a (de etanol)</p> <p>P.E. 200 a 210 a 0,1 mm de Hg</p>



Ejemplo No.	Compuesto	Producción análoga Ej.
	<p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-metilenodioxifenil)-propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-metilenodioxifenil)-flutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(3,4-metilenodioxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(3,4-metilenodioxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4-metilenodioxifenil)pirrolidina</p>	<p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
10	<p>p-fluoro-$\left[\begin{array}{c} \text{3-(2-hidroxietyl)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil} \\ \text{7-} \end{array} \right]$-butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 2,4-dimetoxibenzalmalónico</p>	<p>3</p> <p>1a</p>

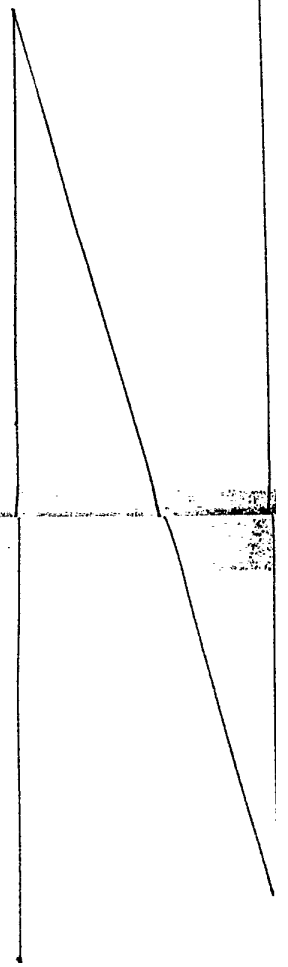
100-3846



Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones	
-ciano-	1b	P.E. 161 a 162° a 0,4 mm de Hg
3-cian	1c	producto bruto aceito- so, usado como tal para la reacción siguiente
-(3,4- -3-	1d	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
ifenil)	3e	P.F. 220 a 222°
etil-	1f	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
3-(2,4- 7-	3	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo nato: 170 a 172° (de etanol)
2,4-	1a	P.E. 200 a 210° a 0,1 mm de Hg



Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(2,4-dimetoxifenil)propiónico c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(2,4-dimetoxifenil)glutárico d) éster etílico del ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidin-acético e) ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético f) 3-(2-hidroxi-etil)-3-(2,4-dimetoxifenil)pirrolidina	1b 1c 1d 3e 1f	P.E. 212 a 217 ^o a 0,5 mm de Hg producto bruto usado como tal para la reacción siguiente producto bruto usado como tal para la reacción siguiente P.F. 175 a 177 ^o producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
11	P-fluoro-4-(3-(p-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-pirrolidinil)-butirofenona Material inicial: a) éster dietílico del ácido p-fluorobenzalmalónico b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(p-fluorofenil)propiónico	3 1a 1b	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 184 a 185 ^o (de etanol) P.E. 149 a 153 ^o a 0,9 mm de Hg P.E. 146 a 160 ^o a 1,5 mm de Hg



Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga Ej.
	<p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(2,4-dimetoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(2,4-dimetoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietil)-3-(2,4-dimetoxifenil)pirrolidina</p>	<p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
11	<p>p-fluoro-4-[3-(p-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-pirrolidinil]-butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido p-fluorobenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(p-fluorofenil)propiónico</p>	<p>3</p> <p>1a</p> <p>1b</p>



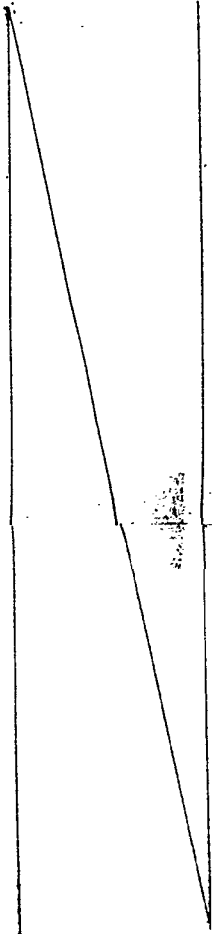
	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
iano-3-	1b	P.E. 212 a 217° a 0,5 mm de Hg
-ciano- ico	1c	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
2,4- olidin-	1d	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
-5-oxo-	3e	P.F. 175 a 177°
atoxi-	1f	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
3-(2-	3	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 184 a 185° (de etanol)
-fluoro-	1a	P.E. 149 a 153° a 0,9 mm de Hg
iano-3-	1b	P.E. 146 a 160° a 0,5 mm de Hg



100-3846

- 40 -

Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	<p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(p-fluorofenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(p-fluorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(p-fluorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(p-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina</p>	<p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>	<p>P.F. 68 a 70° (de éter/éter de petróleo)</p> <p>producto bruto aceitoso usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>P.F. 174 a 76°</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>
12	<p>P-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(p-tolil)-1-pirrolidinil]butiroferona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido m-metilbenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(m-tolil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(m-tolil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 5-oxo-3-(m-tolil)-3-pirrolidinacético</p>	<p>3</p> <p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 210 a 211° (de etanol)</p> <p>P.E. 135 a 40° a 0,4 mm de Hg</p> <p>P.E. 143 a 148° a 0,1 mm de Hg</p> <p>P.E. 160 a 167° a 0,08 mm de Hg</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>



Ejem- plo No.	Compuesto	Produc- análoga Ej.
	<p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(p-fluorofenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(p-fluorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) ácido 3-(p-fluorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(p-fluorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina</p>	<p>1c</p> <p>1d</p> <p>3e</p> <p>1f</p>
12	<p>p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(p-tolil)-1-pirrolidinil]butirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido m-metilbenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(m-tolil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(m-tolil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 5-oxo-3-(m-tolil)-3-pirrolidinacético</p>	<p>3</p> <p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p>

100-3846

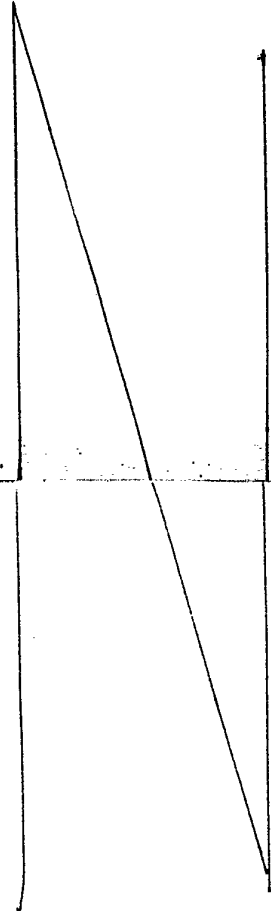


Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
1c	P.F. 68 a 70° (de éter/ éter de petróleo
1d	producto bruto aceitoso usado como tal para la reacción siguiente
3e	P.F. 174 a 76°
1f	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
3	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 210 a 211° (de etanol)
1a	P.E. 135 a 40° a 0,4 mm de Hg
1b	P.E. 143 a 148° a 0,1 mm de Hg
1c	P.E. 160 a 167° a 0,08 mm de Hg
1d	producto bruto usado como tal para la reacción siguiente

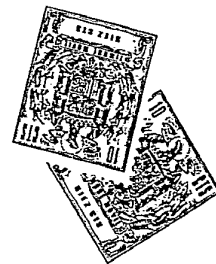


100-3846

Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	e) ácido 5-oxo-3-(<u>m</u> -tolil)-3- pirrolidinacético f) 3-(2-hidroxietil)-3-(<u>p</u> -tolil)- pirrolidina	3e 1f	P.F. 152 a 154º producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
13	4- \int 3- <u>p</u> -clorofenil-3-(2-metoxietil)- 1-pirrolidinil]- <u>p</u> -fluorobutiro- fenona Material inicial: a) éster etílico del ácido 3- <u>p</u> -cloro- fenil-3-ciano-5-metoxipentanoico b) 3- <u>p</u> -clorofenil-3-(2-metoxietil)- 5-oxopirrolidina c) 3- <u>p</u> -clorofenil-3-(2-metoxietil)- pirrolidina	2 1c 1d 1f	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 203 a 205º P.E. 132 a 134º a 0,02 ; mm de Hg producto bruto aceitoso P.E. 147 a 155º a 0,2 mm de Hg
14	<u>p</u> -fluoro-4- \int 3-(2-hidroxietil)-3- (3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolidinil]- butirofenona	3	purificación cromato- gráfica sobre gel de sílice Análisis: % C % H % f% N Calc.: 67,4 7,2 4,3 3,1 hallado: 67,9 7,1 3,9 3,0



Ejem- plo No.	Compuesto	Producci análoga Ej.
	<p>e) ácido 5-oxo-3-(<u>m</u>-tolil)-3-pirrolidinacético</p> <p>f) 3-(2-hidroxietyl)-3-(<u>p</u>-tolil)-pirrolidina</p>	<p>3e</p> <p>1f</p>
13	<p>4-\int3-<u>p</u>-clorofenil-3-(2-metoxietyl)-1-pirrolidinil\int-<u>p</u>-fluorobutirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster etílico del ácido 3-<u>p</u>-clorofenil-3-ciano-5-metoxipentanoico</p> <p>b) 3-<u>p</u>-clorofenil-3-(2-metoxietyl)-5-oxopirrolidina</p> <p>c) 3-<u>p</u>-clorofenil-3-(2-metoxietyl)-pirrolidina</p>	<p>2</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>1f</p>
14	<p><u>p</u>-fluoro-4-\int3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolidinil\int-butirofenona</p>	<p>3</p>



Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
3e 1f	P.F. 152 a 154º producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
2 1c 1d 1f	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 203 a 205º P.E. 132 a 134º a 0,02 ; mm de Hg producto bruto aceitoso P.E. 147 a 155º a 0,2 mm de Hg
3	purificación cromato- gráfica sobre gel de sílice Análisis: % C % H % F % N Calc.: 67,4 7,2 4,3 3,1 hallado: 67,9 7,1 3,9 3,0

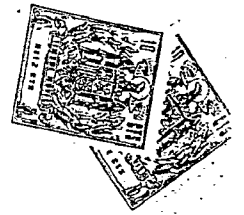


100-3846

Ejempl plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constante Físicas observaciones
	Material inicial: a) éster etílico del ácido 3,4,5-trimetoxibenzalmalónico b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiónico c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4,5-trimetoxifenil)flutárico d) éster etílico del ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético e) 3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolidina	la lb lc ld lf	P.E. 184 a 185 a 0,3 mm de Hg P.E. 190 a 198 a 0,15 mm de Hg producto bruto purificado mediante recristalización de éter de petróleo. P.F. 68-70 producto bruto usado como tal para la reacción siguiente producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
15	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona	3	aceite de color amarillo claro purificado cromatográficamente sobre gel de sílice (eluyente: éter/éter de petróleo 1 : 1) Análisis: % C % H % F % N Calc.: 69,5 7,2 4,6 3,4 Hallado: 69,7 7,1 4,2 3,4

Ejem- plo No.	Compuesto	Produc- análoga Ej.
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster etílico del ácido 3,4,5-trimetoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4,5-trimetoxifenil)flutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) 3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)pirrolidina</p>	<p>1a</p> <p>1b</p> <p>1c</p> <p>1d</p> <p>1f</p>
15	<p>p-fluoro-4-\int3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil\int-butirofenona</p>	3

100-3846



Producción análoga al Ej.	Constante Físicas observaciones
<p>la</p> <p>lb</p> <p>lc</p> <p>ld</p> <p>lf</p>	<p>P.E. 184 a 185^o a 0,3 mm de Hg</p> <p>P.E. 190 a 198^o a 0,15 mm de Hg</p> <p>producto bruto purificado mediante recristalización de éter de petróleo. P.F. 68-70^o</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p> <p>producto bruto usado como tal para la reacción siguiente</p>
3	<p>aceite de color amarillo claro purificado cromato- gráficamente sobre gel de sílice (eluyente: éter/ éter de petróleo 1 : 1) Análisis: % C % H % F % N Calc.: 69,5 7,2 4,6 3,4 Hallado: 69,7 7,1 4,2 3,4</p>

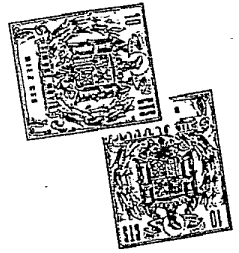


10C-3846

- 43 -

Ejempl No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3,4-dimetoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) 3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)pirrolidina</p>	<p>la</p> <p>lb</p> <p>lc</p> <p>ld</p> <p>lf</p>	<p>P.E. 182 a 186^o a 0,3 mm de Hg</p> <p>P.E. 192 a 195^o a 0,15 mm de Hg</p> <p>P.E. 206 a 210 a 0,1 mm de Hg</p> <p>P.F. 122 a 124^o (éster/éter de petróleo)</p> <p>P.F. de la forma de tris-hidrogenofumarato: 105-108^o (de éster/éter de petróleo)</p>
16	<p>4-[3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinil]-2-fluorobutirofenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3-cianoglutárico</p>	<p>2</p> <p>lc</p>	<p>P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfonato: 217 a 219^o (de etanol)</p> <p>P.F. 65^o (de éster/éter de petróleo)</p>

Ejem- plo No.	Compuesto	Produ análc Ej
	<p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3,4-dimetoxibenzalmalónico</p> <p>b) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico</p> <p>c) éster dietílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)glutárico</p> <p>d) éster etílico del ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>e) 3-(2-hidroxietyl)-3-(3,4-dimetoxifenil)pirrolidina</p>	<p>la</p> <p>lt</p> <p>lc</p> <p>lc</p> <p>ll</p>
16	<p>4-[3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirolfenona</p> <p>Material inicial:</p> <p>a) éster dietílico del ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3-cianoglutárico</p>	<p>lc</p>



100-3846

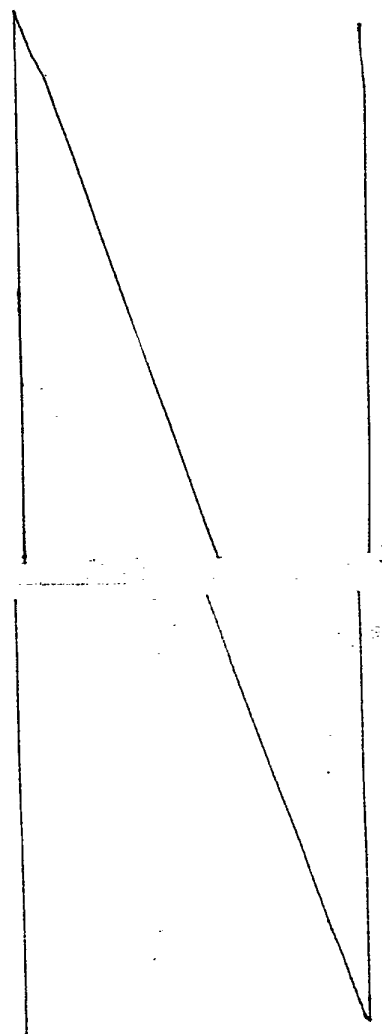
Producción análoga al Ej.	Constantes físicas Observaciones
la	P.E. 182 a 186° a 0,3 mm de Hg
lb	P.E. 192 a 195° a 0,15 mm de Hg
lc	P.E. 206 a 210 a 0,1 mm de Hg
ld	P.F. 122 a 124° (éter/ éter de petróleo)
lf	P.F. de la forma de tris-hidrogenfumarato: 105-108° (de éter/ éter de petróleo)
2	P.F. de la forma de naftaleno-1,5-disulfo- nato: 217 a 219° (de etanol)
lc	P.F. 65° (de éter/ éter de petróleo)



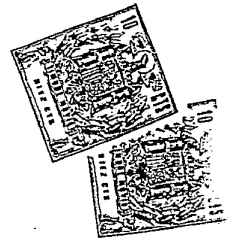
100-3846

- 44 -

Ejem- plo No.	Compuesto	Producción análoga al Ej.	Constantes físicas observaciones
	b) éster etílico del ácido 3-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético c) 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina	1d 1f	P.F. 91 a 93º producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
17	P-fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona Materiales iniciales: a) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxipentanoico b) 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metoxietil)-5-oxopirrolidina c) 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metoxietil)pirrolidina	3 1c 1d 1f	P.F. de la forma de tris-hidrogenofumarato: 127-130º (de etanol) P.E. 176 a 180º a 0,05 mm de Hg aceite amarillo, usado en estado bruto para la reacción siguiente usada en estado bruto para la reacción siguiente



Ejem- plo No.	Compuesto	Produc análog Ej.
	<p>b) éster etílico del ácido 3-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-3-pirrolidinacético</p> <p>c) 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)pirrolidina</p>	
17	<p>p-fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona</p> <p>Materiales iniciales:</p> <p>a) éster etílico del ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-Pentanoico</p> <p>b) 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metoxietil)-5-oxopirrolidina</p> <p>c) 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metoxietil)pirrolidina</p>	



100-3846

Producción análoga al Ej.	Constantes físicas observaciones
1d 1f	P.F. 91 a 93º producto bruto usado como tal para la reacción siguiente
3 1c 1d 1f	P.F. de la forma de tris-hidrogenfumarato: 127-130º (de etanol) P.E. 176 a 180º a 0,05 mm de Hg aceite amarillo, usado en estado bruto para la reacción siguiente usada en estado bruto para la reacción siguien- te



EJEMPLO 18: 4-[3-(2-hidroxietil)-3-fenil-1-
pirrolidinil]butirofenona
[variante a) del procedimiento]

8 g de 3-(2-hidroxietil)-3-fenil-
5 pirrolidina y 9,2 g de 4-clorobutirofenona se calien-
tan a 100° durante 5 horas, con agitación, junto con
9 g de carbonato de sodio en 100 cc de dimetilformamida,
y la mezcla de la reacción se sigue elaborando en la
forma descrita en el Ejemplo 1. El producto del tí-
10 tulo, bruto, resultante se convierte en su forma de
1,5-naftaleno-disulfonato, P.F. 168-170° (de etanol).

EJEMPLO 19: p-Cloro-4-[3-(p-clorofenil)-3-(2-
hidroxietil)-1-pirrolidinil]butirofenona
[variante a) del procedimiento]

15 10 g de 3-p-clorofenil-3-hidroximetil-
pirrolidina, 11,6 g de 4,4'-diclorobutirofenona,
9,5 g de carbonato de sodio y 0,1 g de yoduro de
sodio se agitan a 100° en 100 cc de dimetilformamida
durante 5 horas. A continuación se filtra y se con-
20 centra el filtrado mediante evaporación. El residuo
aceitoso se agita a 20° junto con 120 cc de ácido
clorhídrico al 20% durante una hora. La solución
ácida se lava con 50 cc de cloroformo, se alcaliniza
luego con una solución 2 normal de sosa cáustica y se



5 extrae dos veces con 50 cc de cloroformo cada vez. El compuesto del título, bruto, obtenido después de concentrar la fase de cloroformo que ha sido secada sobre sulfato de sodio, se convierte en su forma de clor-
hidrato. P.F. 155-158° (de etanol).

EJEMPLO 20: 4-[3-etoximetil)-3-fenil-1-pirrolidinil]-
p-fluorobutirofenona
[variantes a) y e) del procedimiento]

10 13,2 g de 3-etoximetil-3-fenil-
pirrolidina y 20 g de 2-(3-cloropropil)-2-(p-fluoro-
fenil)-1,3-dioxolano se agitan a 100° durante 5 horas
junto con 15 g de carbonato de sodio en 200 cc de
dimetilformamida. La mezcla de la reacción se sigue
elaborando luego en la forma descrita en el Ejemplo 3.
15 Después de concentrar la fase de cloroformo mediante
evaporación, se obtiene el compuesto del título, bruto,
en forma de aceite viscoso de color amarillo claro.

Análisis:	calculado	F 5,1 %	N 3,8 %
	hallado	5,3 %	3,5 %

20 El material inicial se produce como sigue:

a) 21 g de 3-hidroximetil-3-fenilpirrolidina y 15 g
de bromuro de bencilo se agitan a 80° durante 12
horas junto con 20 g de carbonato de sodio en
200 cc de dimetilformamida. Luego se filtra y el



filtrado se concentra mediante evaporación.

purificación se efectúa disolviendo el residuo en 200 cc de cloroformo, extrayendo con 75 cc de ácido clorhídrico 2 normal, alcalinizando nuevamente el extracto de ácido clorhídrico y extrayendo nuevamente con 100 cc de cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo se disuelve en 100 cc de dimetilformamida, se añaden 15 g de piridina, y se añaden, por gotas, 11 g de metanosulfocloruro a 5-10°, mientras se enfría y se agita. La mezcla se agita a 40° durante otros 40 minutos, se vierte luego sobre hielo y se extrae dos veces con 100 cc de cloroformo cada vez.

Los extractos de cloroformo se secan con sulfato de sodio, se concentra mediante evaporación, el residuo se disuelve en 50 cc de dimetilformamida y se agita a 90° durante 3 horas con 4 g de etilato de potasio. A continuación se concentra la mezcla de la reacción mediante evaporación, se divide el residuo entre cloroformo y agua, se separa la fase de cloroformo y se separa el disolvente mediante destilación después de secar sobre sulfato de sodio. La 3-etoximetil-1-bencil-3-fenil-pirrolidina resultante se disuelve en 200 cc de etanol y



se efectúa la hidrogenación con paladio/carbón a 50° y a una presión de hidrógeno de 81 atmósferas. Después de separar el catalizador mediante filtración y de separar el disolvente mediante destilación, se obtiene la 3-etoxi-3-fenilpirrolidina en forma de aceite claro, el que es suficientemente puro para la reacción siguiente.

EJEMPLO 21: 4-[3-(2-acetoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona
[variante a) del procedimiento]

10

Se reacciona 3-(2-acetoxietil)-3-fenilpirrolidina en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, con 4-cloro-p-fluorobutirofenona. El compuesto del título bruto, obtenido como aceite, se convierte en su forma de hidrogenfumarato con ácido fumárico y se recristaliza de etanol/éter. P.F. 152-153°.

15

El material inicial puede obtenerse como sigue:

20 a) 10 g de 3-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolidina se disuelven en una mezcla de 50 cc de dimetilformamida y 50 cc de tolueno, y se añaden 15 g de carbonato de sodio. Luego se añaden, por



gotas, 10 g de bromuro de bencilo en 20 cc de tolueno y la mezcla de la reacción se calienta hasta 100° durante 3 horas. Una vez finalizada la reacción, se enfría y se filtra y el disolvente se separa luego mediante evaporación. La 1-bencil-3-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolidina, aceitosa, resultante se usa en estado bruto para la reacción siguiente.

b) 15 g de 1-bencil-3-(2-hidroxietil)-3-fenil-^{bruta} pirrolidina se agitan a temperatura ambiente junto con 7,5 g de piridina y 7,5 g de anhídrido acético durante 20 horas. La mezcla de la reacción se vierte luego sobre hielo y se alcaliniza con una solución 2 normal de sosa cáustica. Se extrae tres veces con 50 cc de éter cada vez. Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. La 3-(2-acetoxietil)-1-bencil-3-fenilpirrolidina, bruta, resultante, obtenida en forma de aceite, se usa como tal para la reacción siguiente.

c) 10 g de 3-(2-acetoxietil)-1-bencil-3-fenilpirrolidina bruta se disuelven en 100 cc de etanol, y se añade un catalizador de paladio



(al 10% sobre carbón). A continuación se e:
la hidrogenación a 50° y a una presión de hidrógeno
de 101 atmósferas durante 12 horas. Luego se fil-
tra y se concentra mediante evaporación. La 3-
5 (2-acetoxietil)-3-fenilpirrolidina resultante,
obtenida como aceite amarillo, se usa en estado
bruto para la reacción siguiente.

EJEMPLO 22: 4-(3-p-clorofenil-3-metilcarbamoiloxi-
metil-1-pirrolidinil)-p-fluoro-
10 butirofenona [variantes a) y e) del
procedimiento]

9,3 g de 3-p-clorofenil-3-metil-
carbamoiloximetil-pirrolidina, 11,5 g de 2-(3-
cloropropil)-2-p-fluorofenil-1,3-dioxolano, 8,5 g de
15 carbonato de sodio y 0,1 g de yoduro de sodio se agi-
tan en 60 cc de dimetilformamida a 120° durante 12
horas. A continuación se filtra y el filtrado se con-
centra mediante evaporación. El residuo aceitoso se
agita a 20° durante una hora junto con 120 cc de
20 ácido clorhídrico al 20%; la solución ácida se lava
con 50 cc de cloroformo, se alcaliniza luego con una
solución 2 normal de sosa cáustica y se extrae dos
veces con 50 cc de cloroformo cada vez. El compuesto
del título, obtenido después de concentrar la fase de



cloroformo que ha sido secada sobre sulfato de sodio, se convierte en su forma de naftaleno-1,5-disulfonato con ácido 1,5-naftaleno-disulfónico. P.F. 186-187°.

5 El material inicial se produce como sigue:

21 g de 3-p-clorofenil-3-hidroximetilpirrolidina y 17 g de bromuro de bencilo se agitan a 80° durante 12 horas junto con 20 g de carbonato de sodio en 200 cc de dimetilformamida. Luego se filtra y el filtrado se concentra mediante evaporación.

10 La purificación se efectúa disolviendo el residuo en 200 cc de cloroformo, extrayendo con 75 cc de ácido clorhídrico 2 normal, alcalinizando el extracto de ácido clorhídrico y extrayendo nuevamente con 100 cc de cloroformo. Al extracto de cloroformo secado se le añaden 6,0 g de isocianato de metilo y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas.

15 El disolvente se separa luego mediante destilación y la 1-bencil-3-p-clorofenil-3-metil-carbamoiloximetilpirrolidina, aceitosa, resultante se hidrogena en 200 cc de etanol con paladio/carbón a 50° y a una presión de hidrógeno de 76 atmósferas. Después de separar el catalizador mediante filtración y de separar el disolvente mediante destilación, se obtiene la 3-



p-clorofenil-3-metilcarbamoiloxi-metilpirrolidina,
forma de aceite de color claro.

5 EJEMPLO 23: 2-[3-(3-p-clorofenil-3-hidroximetil-1-
pirrolidinil)propil]-2-(p-fluorofenil)-
1,3-dioxolano [variante a) del procedi-

8,5 g de 3-p-clorofenil-3-hidroximetil-
pirrolidina, 11,2 g de 2-(3-cloropropil-2-(p-fluoro-
fenil)-1,3-dioxolano, 8,5 g de carbonato de sodio
10 y 0,1 g de yoduro de sodio se agitan a 120° en 60 cc
de dimetilformamida durante 12 horas. A continuación
se filtra y el filtrado se concentra mediante evapora-
ción. El compuesto del título, obtenido como aceite,
se purifica mediante cromatografía.

15	Análisis:	% C	% H	% N	% F
	calculado	65,9	6,5	3,3	4,5
	hallado	65,5	6,5	3,1	4,2

20 La forma de naftaleno-1,5-disulfonato de la 4-[3-
(p-clorofenil)-3-hidroximetil-1-pirrolidinil]-p-
fluorobutirofenona, obtenida mediante hidrólisis del
grupo cetal del compuesto del título, tiene un P.F.
de 200 a 202° (de etanol).

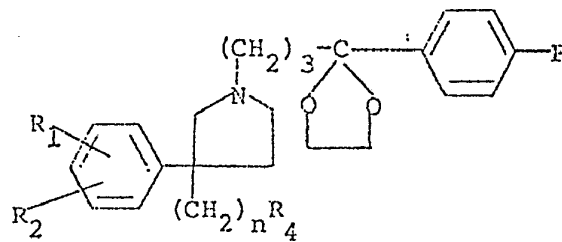
La hidrólisis se efectúa agitando el
compuesto del título con 120 cc de ácido clorhídrico



al 20 % a 20° durante una hora. La mezcla de la
reacción se alcaliniza luego con una solución
2 normal de sosa cáustica y se extrae con cloroformo.

La 4-[3-(p-clorofenil)-3-hidroximetil-1-
5 pirrolidinil]-p-fluorobutiروفenona, obtenida después
de concentrar la fase de cloroformo, se convierte lue-
go en su forma de naftaleno-1,5-disulfonato.

Los compuestos siguientes de fórmula Ii
también pueden obtenerse en forma análoga a la des-
10 crita en el Ejemplo 23, mediante reacción del compues-
to correspondiente de fórmula II con 2-(3-cloropropil)-
2-(p-fluorofenil)-1,3-dioxolano, y pueden caractari-
zarse mediante el derivado de butiروفenona obtenido
mediante hidrólisis del compuesto:



Ii

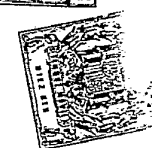
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₄	n	Análisis ⁴⁾			
					% C	% H	% N	% N
24	4-Cl	H	OH	2	66,3 (66,6)	6,6 (6,7)	3,1 (3,2)	4,0 (4,4)
25	H	H	OH	1	71,2 (71,4)	7,2 (7,3)	3,3 (3,6)	4,7 (4,9)
26	H	H	OCH ₃	2	72,7 (72,5)	8,0 (7,8)	3,1 (3,4)	4,5 (4,6)
27	4-iso-propilo	H	OH	2	73,6 (73,4)	8,3 (8,2)	3,1 (3,2)	4,0 (4,3)
28	3-OCH ₃	H	OH	2	70,2 (70,0)	7,4 (7,5)	3,1 (3,3)	3,9 (4,4)
29	4-OCH ₃	H	OH	2	69,7 (70,0)	7,3 (7,5)	3,5 (3,3)	4,1 (4,4)
30	3,4-metileno-dioxi		OH	2	67,9 (67,8)	6,8 (6,8)	3,1 (3,2)	4,0 (4,3)

⁴⁾ Valores calculados entre paréntesis

Derivados de butirofenona
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 195-197 ² (de metanol)
P.F. del hidrogenofumarato 149-151 ²
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 179-181 ²
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 148-149 ² (de etanol)
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 169-171 ² (de etanol)
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 168-169 ² (de etanol)
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 158-159 ² (de etanol)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₄	n	Análisis †)				
					% C	% H	% N	% F	
24	4-Cl	H	OH	2	66,3 (66,6)	6,6 (6,7)	3,1 (3,2)	4,0 (4,4)	P.F. 195-19
25	H	H	OH	1	71,2 (71,4)	7,2 (7,3)	3,3 (3,6)	4,7 (4,9)	P.F.
26	H	H	OCH ₃	2	72,7 (72,5)	8,0 (7,8)	3,1 (3,4)	4,5 (4,6)	P.F. 179-1
27	4-iso-propilo	H	OH	2	73,6 (73,4)	8,3 (8,2)	3,1 (3,2)	4,0 (4,3)	P.F. 148-1
28	3-OCH ₃	H	OH	2	70,2 (70,0)	7,4 (7,5)	3,1 (3,3)	3,9 (4,4)	P.F. 169-1
29	4-OCH ₃	H	OH	2	69,7 (70,0)	7,3 (7,5)	3,5 (3,3)	4,1 (4,4)	P.F. 168-1
30	3,4-metileno-dioxi		OH	2	67,9 (67,8)	6,8 (6,8)	3,1 (3,2)	4,0 (4,3)	P.F. 158-1

†) Valores calculados entre paréntesis



Derivados de butirofenona

0
4,4) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
195-197º (de metanol)

7
4,9) P.F. del hidrogenfumarato 149-151º

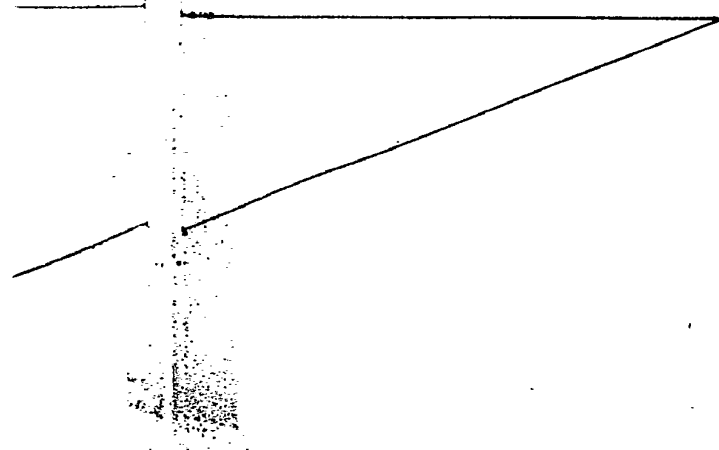
5
4,6) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
179-181º

0
4,3) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
148-149º (de etanol)

9
4,4) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
169-171º (de etanol)

1
4,4) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
168-169º (de etanol)

0
4,3) P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato
158-159º (de etanol)





100-

Ejemplo No.	R ₁	R ₂	R ₄	n	Análisis ⁴⁾			
					% C	% H	% N	% F
31	2-OCH ₃	4-OCH ₃	OH	2	68,1 (68,4)	7,2 (7,3)	3,0 (3,2)	4,1 (3,8)
32	4-F	H	OH	2	69,4 (69,0)	7,2 (7,0)	3,3 (3,3)	8,7 (5,1)
33	4-CH ₃	H	OH	2	72,6 (72,8)	7,7 (7,8)	3,5 (3,4)	4,2 (4,6)
34	4-Cl	H	OCH ₃	2	67,6 (67,1)	6,8 (6,9)	3,1 (3,1)	4,0 (4,2)
35	4-Cl	H	OCOCH ₃	2	66,3 (66,8)	6,1 (6,3)	3,1 (3,2)	4,0 (4,4)
36	4-Cl	H	OCOHCH ₃	1	64,9 (65,2)	6,7 (6,6)	3,8 (6,1)	3,8 (4,1)

Derivado de butirofenona

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 170-1722 (de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 184-1852 (de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 210-2112 (de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 205-2052

P.F. de. tris-hidrogeno-fumarato 156-1572

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 186-1872

⁴⁾ Valores calculados entre paréntesis

Ejemplo No.	R ₁	R ₂	R ₄	n	Análisis [†])				Derivado
					% C	% H	% N	% F	
31	2-OCH ₃	4-OCH ₃	OH	2	68,1 (68,4)	7,2 (7,3)	3,0 (3,2)	4,1 (3,8)	P.I 1, 170
32	4-F	H	OH	2	69,4 (69,0)	7,2 (7,0)	3,3 (3,3)	8,7 (9,1)	P.I 1, 18.
33	4-CH ₃	H	OH	2	72,6 (72,8)	7,7 (7,8)	3,5 (3,4)	4,2 (4,6)	P.I 1, 21
34	4-Cl	H	OCH ₃	2	67,6 (67,1)	6,8 (6,9)	3,1 (3,1)	4,0 (4,2)	P. 1, 20
35	4-Cl	H	OCOCH ₃	2	66,3 (66,8)	6,1 (6,3)	3,1 (3,2)	4,0 (4,4)	P. fu
36	4-Cl	H	OCONHCH ₃	1	64,9 (65,2)	6,7 (6,6)	3,8 (6,1)	3,8 (4,1)	P. 1, 18

[†]) Valores calculados entre paréntesis



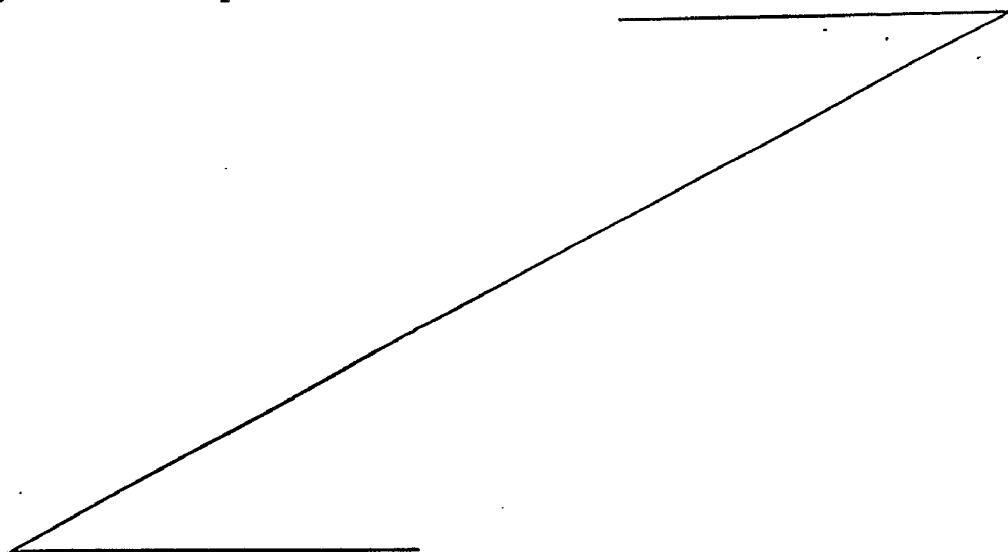
Derivado de butirofenona	
F	
1,1 1,8)	P.F. del naftaleno- 1,5-disulfonato 170-172° (de etanol)
1,7 1,1)	P.F. del naftaleno- 1,5-disulfonato 184-185° (de etanol)
1,2 1,6)	P.F. del naftaleno- 1,5-disulfonato 210-211° (de etanol)
1,0 1,2)	P.F. del naftaleno- 1,5-disulfonato 203-205°
1,0 1,4)	P.F. de. tris-hidrogen- fumarato 156-157°
1,8 1,1)	P.F. del naftaleno- 1,5-disulfonato 186-187°



EJEMPLO 37: 4-(3-acetoximetil-3-fenil-1-pirrolid.
p-fluorobutirofenona [variante b) del
procedimiento]

18,2 g de p-fluoro-4-(3-hidroximetil-3-
5 fenil-1-pirrolidinil)butirofenona se disuelven en una
mezcla de 20 cc de piridina y 20 cc de anhídrido acético.
Después de reposar a temperatura ambiente durante 12
horas, se vierte la mezcla sobre hielo, se alcaliniza
con una solución 2 normal de sosa cáustica y se extrae
10 dos veces con 100 cc de éter cada vez. Los extractos
de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio y
se concentran mediante evaporación. El compuesto del
título, bruto, resultante se convierte en su forma de
naftaleno-1,5-disulfonato con ácido naftaleno-1,5-
15 disulfónico. P.F. 200 a 202° (de etanol/éter).

Los compuestos siguientes también pueden
producirse en forma análoga a la descrita en el Ejem-
plo 37 a partir de los derivados correspondientes de
4-(3-aciloxialquil)-3-fenil-1-pirrolidinil)butiro-
20 fenona y los anhídridos de ácido correspondientes.





100

Ejemplo No.	Compuesto	Observaciones
38	4-[3-(2-acetoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del hidrogenfumarato 152-153 ² (de etanol/éter)
39	p-fluoro-4-[3-fenil-3-(2-propionil-oxietil)-1-pirrolidinil]-butirofenona	P.F. del hidrogenfumarato 153-154 ² (de etanol/éter)
40	p-fluoro-4-[3-fenil-3-(2-pivaloil-oxietil)-1-pirrolidinil]-butirofenona	P.F. del hidrogenfumarato 164-165 ² (de etanol/éter)
41	4-[3-(2-acetoxietil)-3(p-tolil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 158-159 ² (de etanol)
42	p-fluoro-4-[3-(p-metoxifenil)-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-butirofenona	P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 138-139 ² (de etanol)
43	4-[3-(2-acetoxietil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	Se usó ácido acético glacial en lugar de anhídrido acético. P.F. del tris-hidrogenfumarato 141-142 ² (de etanol)
44	4-[3-(2-acetoxietil)-3-p-clorofenil-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 156-157 ² (de etanol)
45	4-[3-p-clorofenil-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 153-154 ² (de etanol)

Ejemplo No.	Compuesto	Observa
38	4- \int 3-(2-acetoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P. (de
39	p-fluoro-4- \int 3-fenil-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil \int butirofenona	P. (
40	p-fluoro-4- \int 3-fenil-3-(2-pivaloiloxietil)-1-pirrolidinil \int butirofenona	P. (
41	4- \int 3-(2-acetoxietil)-3(p-tolil)-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P. l
42	p-fluoro-4- \int 3-(p-metoxifenil)-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil \int -butirofenona	P. l
43	4- \int 3-(2-acetoxietil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P. l
44	4- \int 3-(2-acetoxietil)-3-p-clorofenil-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P. l
45	4- \int 3-p-clorofenil-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P. l



100

Observaciones

P.F. del hidrogenfumarato 152-153°
(de etanol/éter)

P.F. del hidrogenfumarato 153-154°
(de etanol/éter)

P.F. del hidrogenfumarato 164-165°
(de etanol/éter)

P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
158-159° (de etanol)

P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
138-139° (de etanol)

Se usó ácido acético glacial en lugar de
anhídrido acético. P.F. del tris-
hidrogenfumarato 141-142° (de etanol)

P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
156-157° (de etanol)

P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
153-154° (de etanol)



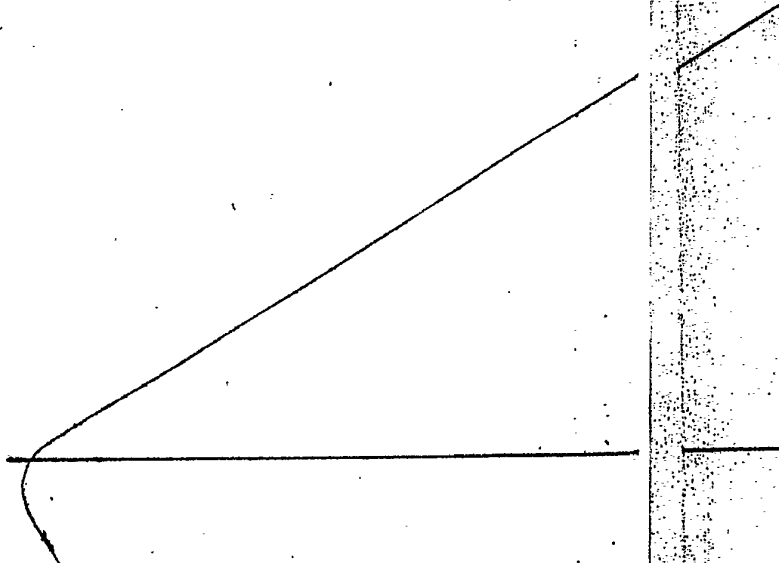
100-3846

- 58 -

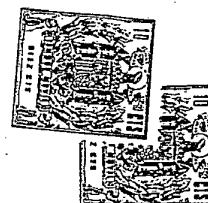
Ejemplo No.	Compuesto	Observaciones
46	p-fluoro-4-[3-(2-propioniloxietil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolidinil]butirofenona	Tiempo de reacción 20 horas. P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 154-1568 (de etanol)
47	4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	Tiempo de reacción 20 horas. P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 139-1418 (de etanol)
48	4-[3-(p-clorofenil)-3-(2-pivaloiloxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato 115-1178 (de etanol)

Ejemplo No.	Compuesto
46	p-fluoro-4-[3-(2-propioniloxietil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolidinil]butirofenona
47	4-[3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona
48	4-[3-(p-clorofenil)-3-(2-pivaloiloxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona

.....



100-3846



Observaciones

Tiempo de reacción 20 horas.
P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
154-1562 (de etanol)

nil-

Tiempo de reacción 20 horas.
P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
139-1412 (de etanol)

P.F. del bis [base]-tris-hidrogenfumarato
115-1172 (de etanol)

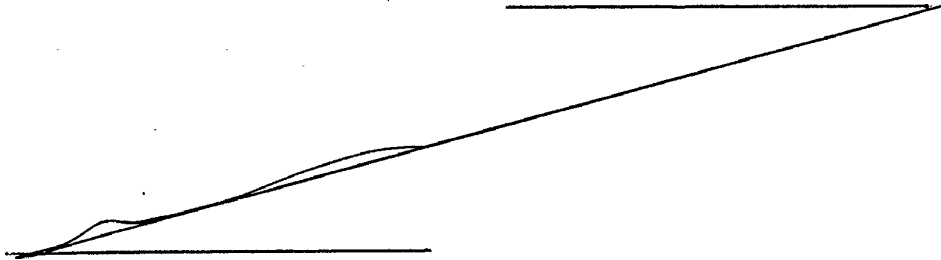


EJEMPLO 49: 4-(3-p-clorofenil-3-metilcarbamoiloxi-
metil-1-pirrolidinil)-p-fluorobutiro-
fenona [variante b) del procedimiento]

5 5 g de 4-(3-p-clorofenil-3-hidroximetil-1-
pirrolidinil)-p-fluorobutirofenona y 1,4 g de
isocianato de metilo se dejan reposar a temperatura
ambiente en 50 cc de cloruro de metileno durante 18
horas. El disolvente se separa luego mediante destila-
ción y el compuesto del título, aceitoso, resultante
10 se convierte en su forma de naftaleno-1,5-disulfonato
con ácido naftaleno-1,5-disulfónico. P.F. 186-187°.

EJEMPLO 50: 4-[3-(2-hidroxietyl)-3-fenil-1-
pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona
[variante c) del procedimiento]

15 10 g de 1-p-fluorofenil-4-[3-(2-hidroxi-
etyl)-3-fenil-1-pirrolidinil]-1-butanol se hierven al
reflujo durante 72 horas junto con 2,5 g de isopropilato
de aluminio en una solución de 100 cc de acetona y
400 cc de benceno. Después de enfriar la solución,
20 se sacude perfectamente con 100 cc de una solución
2 normal de sosa cáustica, se separa la fase de benceno
y se extrae la fase acuosa, alcalina, tres veces con
50 cc de cloroformo cada vez. Las fases orgánicas se
combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se con-
centran mediante evaporación. El compuesto del título,

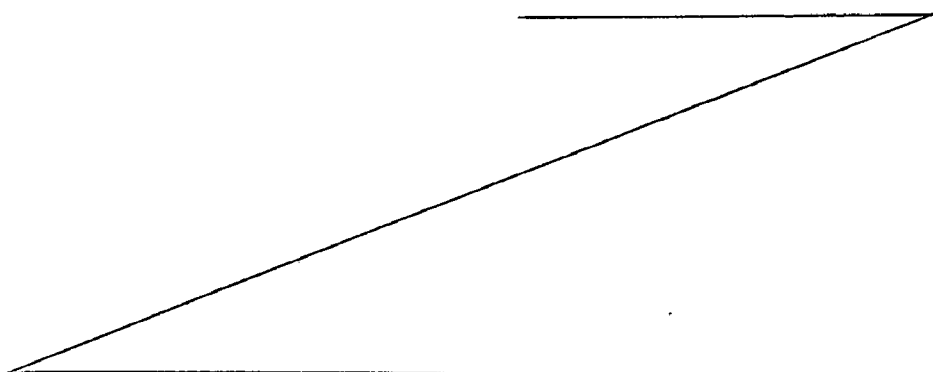




bruto, se obtiene en forma de aceite claro, amarillo,
y se convierte en su forma de 1,5-naftaleno-disulfonato
con ácido 1,5-naftalenodisulfónico. Después de recris-
talizar de etanol, el 1,5-naftaleno-disulfonato del
5 compuesto del título tiene un P.F. de 169-171°.

Producción del material inicial:

a) 7,0 g de 4-cloro-1-p-fluorofenil-1-butanol y
6,5 g de 3-(2-hidroxietil)-3-fenilpirrolidina se
hierven al reflujo junto con 6,5 g de carbonato
10 de sodio en 100 cc de tolueno, con agitación, du-
rante 6 horas. Luego se filtra, se separa el
disolvente mediante evaporación y se recoge el
residuo aceitoso en 100 cc de ácido clorhídrico
2 normal. La solución ácida se lava dos veces con
15 50 cc de cloroformo cada vez, se alcaliniza luego
con una solución 2 normal de sosa cáustica mientras
se enfría y se extrae tres veces con 50 cc de
cloroformo cada vez. El extracto se seca sobre
20 sulfato de magnesio y se concentra mediante evapo-
ración. El 1-p-fluorofenil-4-[3-(2-hidroxi-etil)-
3-fenil-1-pirrolidinil]-1-butanol, bruto, resul-
tante se usa como tal para la reacción siguiente.



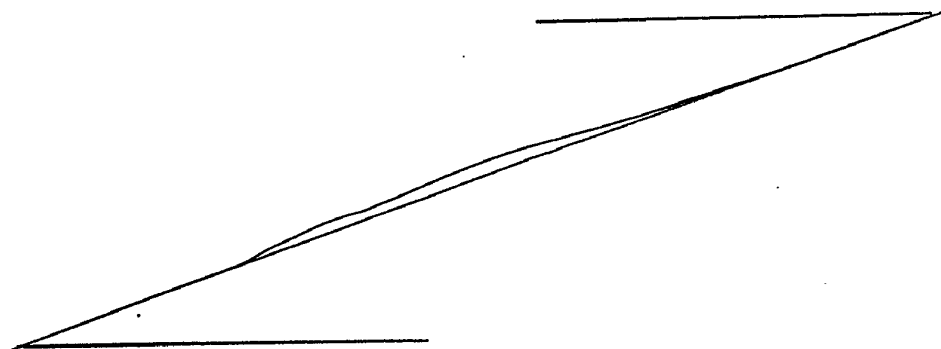


EJEMPLO 51: p-Fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil]butirofenona

10 g de 1-p-fluorofenil-4-[3-(2-metoxi-
etil)-3-fenil-1-pirrolidinil]-1-butanol se disuelven
5 en cloroformo y se añaden 12 g de dióxido de manganeso.
La mezcla se hierve luego al reflujo durante 24 horas,
el dióxido de manganeso se separa mediante filtración
y la solución de cloroformo clara se concentra median-
te evaporación. El compuesto del título, bruto, se ob-
10 tiene en forma de aceite amarillo y se convierte en su
forma de naftaleno-1,5-disulfonato con ácido naftaleno-
1,5-disulfónico. Después de recrystalizar de etanol,
el naftaleno-1,5-disulfonato del compuesto del título
tiene un P.F. de 179-181°.

15 Producción del material inicial:

15 g de 3-(2-metoxietil)-3-fenil-
pirrolidina se hierven al reflujo junto con 16 g de
4-cloro-1-p-fluorofenil-1-butanol y 20 g de carbonato
de sodio en 150 cc de tolueno, con agitación, durante
20 6 horas, y el 1-p-fluorofenil-4-[3-(2-metoxietil)-
3-fenil-1-pirrolidinil]-1-butanol, bruto, se sigue
elaborando en la forma descrita en el Ejemplo 50 a).



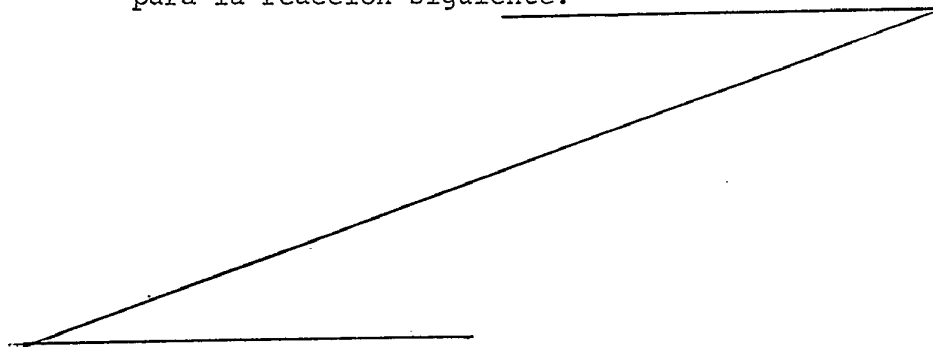


EJEMPLO 52: p-Fluoro-4-[3-(p-metoxifenil)-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-butirofenona

12 g de 1-p-fluorofenil-4-[3-p-metoxi-
5 fenil-3-(2-propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-1-butanol
se agitan durante la noche a 20° junto con 6 g de
ácido crómico en 100 cc de piridina. Luego se filtra
y se separa la mayor parte de la piridina; el aceite
oscuro resultante se recoge en cloroformo y se extrae
10 tres veces con 100 cc de ácido clorhídrico 2 normal,
frío, cada vez. La mezcla de la reacción se lava luego
con solución de bicarbonato de sodio y agua, se seca
sobre sulfato de magnesio y se concentra mediante eva-
poración. Al aceite oscuro resultante se le añade una
15 solución de ácido fumárico en etanol. Se obtiene el
tris-hidrogenfumarato del compuesto del título, el
que, después de la recristalización de etanol, tiene
un P.F. de 138-139°.

El material inicial se obtiene como sigue:

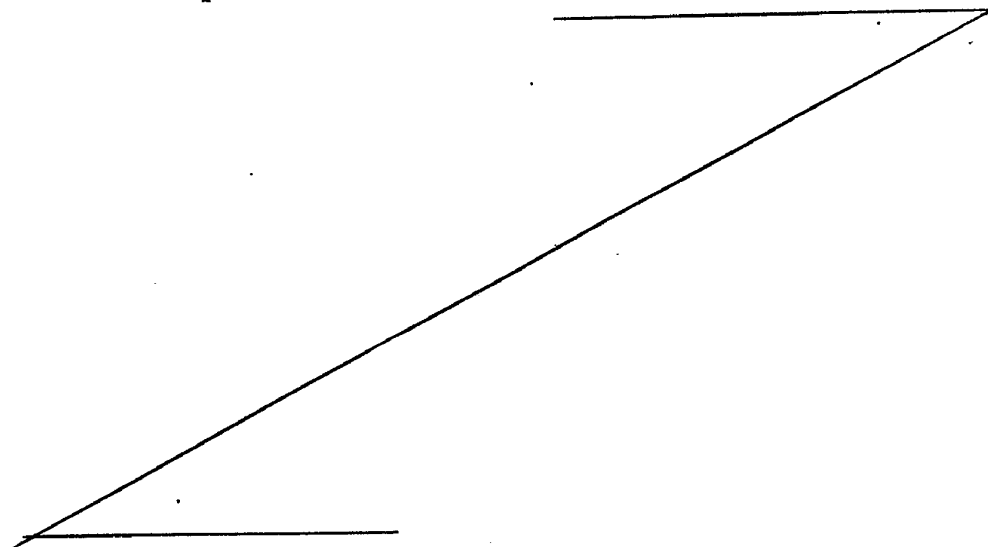
- 20 a) 1-bencil-3-(2-hidroxietil-3-p-metoxifenil-
pirrolidina, producida en forma análoga a la des-
crita en el Ejemplo 21 a); usada en estado bruto
para la reacción siguiente.

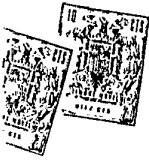




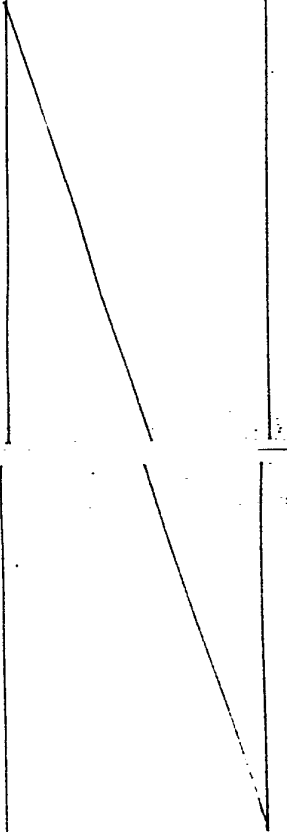
- 5 b) 1-bencil-3-p-metoxifenil-3-(2-propioniloxietil)-
 pirrolidina, producida en forma análoga a la des-
 crita en el Ejemplo 21 b), a partir de 60 g del
 producto arriba descrito y 120 g de anhídrido de
 ácido propiónico; usada para la reacción siguien-
 te en estado bruto.
- 10 c) 3-p-metoxifenil-3-(2-propioniloxietil)pirrolidina,
 producida en forma análoga a la descrita en el
 Ejemplo 21 c); usada en estado bruto para la
 reacción siguiente.
- 15 d) 1-p-fluorofenil-4-[3-p-metoxifenil-3-(2-
 propioniloxietil)-1-pirrolidinil]-1-butanol,
 producido en forma análoga a la descrita en el
 Ejemplo 50 a); usado en estado bruto para la
 reacción siguiente.

Los siguientes derivados de butirofenona también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 50 mediante oxidación de los derivados correspondientes de 1-fenil-1-butanol:

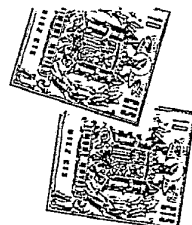




Ejemplo No.	Compuesto	Constantes físicas, observaciones
53	4-(3-p-clorofenil-3-hidroxiometil-1-pirrolidinil)-p-fluorobutirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 200-202 ^g (de etanol)
54	4-(3-p-clorofenil-3-(2-hidroxietyl)-1-pirrolidinil)-p-fluorobutirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 195-197 ^g (de etanol)
55	p-fluoro-4-(3-hidroxiometil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona	P.F. del hidrogenfumarato 149-151 ^g
56	p-fluoro-4-(3-(2-metoxietyl)-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 179-181 ^g
57	p-fluoro-4-(3-(2-hidroxietyl)-3-(p-isopropilfenil)-1-pirrolidinil)butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 148-149 ^g (de etanol)
58	p-fluoro-4-(3-(2-hidroxietyl)-3-(m-metoxifenil)-1-pirrolidinil)butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 169-171 ^g (de etanol)
59	p-fluoro-4-(3-(2-hidroxietyl)-3-(p-metoxifenil)-1-pirrolidinil)butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 168-169 ^g (de etanol)
60	p-fluoro-3-(2-hidroxietyl)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinilbutirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 170-172 ^g (de etanol)



Ejemplo No.	Compuesto
53	4-(3-p-clorofenil-3-hidroximetil-1-pirrolidinil)-p-fluorobutirofenona)
54	4-[3-p-clorofenil-3-(2-hidroxietil)-1-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona
55	p-fluoro-4-[3-hidroximetil-3-fenil-1-pirrolidinil]-butirofenona
56	p-fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-fenil-1-pirrolidinil]-butirofenona
57	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(p-isopropilfenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona
58	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(m-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona
59	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(p-metoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona
60	p-fluoro-[3-(2-hidroxietil)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]-butirofenona



100-3846.

Constantes físicas, observaciones

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 200-202^o
(de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 195-197^o
(de etanol)

P.F. del hidrogenfumarato 149-151^o

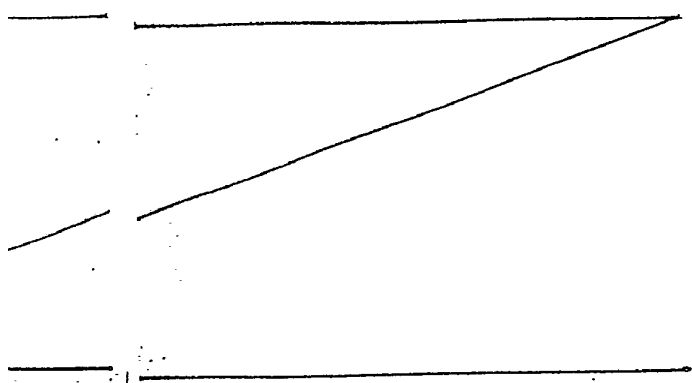
P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 179-181^o

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 148-149^o
(de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 169-171^o
(de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 168-169^o
(de etanol)

P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 170-172^o
(de etanol)



Ejemplo No.	Compuesto	Contantes físicas, observaciones
61	4-fluoro-3-(p-pirrolidinil)-3-(2-hidroxi- etil)-1-pirrolidinil/butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 184-185g (de etanol)
62	p-fluoro-4-3-(2-hidroxi-etil)-3-(p-tolil)- 1-pirrolidinil/butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 210-211g (de tanol)
63	4-3-p-clorofenil-3-(2-metoxietil)-1- pirrolidinil-p-fluorobutirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 203-205g
64	p-fluoro-4-3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4,5- trimetoxifenil)-1-pirrolidinil- butirofenona	Purificación cromatográfica sobre gel de sílice Análisis % C % H % F % N Calculado 67,4 7,2 4,3 3,1 Hallado 67,9 7,1 3,9 3,0
65	p-fluoro-4-3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4- dimetoxifenil)-1-pirrolidinil- butirofenona	Aceite de color amarillo claro purificado cromatográficamente sobre gel de sílice (eluyente: éter/éter de petróleo 1:1) Análisis % C % H % F % N Calculado 69,5 7,2 4,6 3,4 Hallado 69,7 7,1 4,2 3,4

Ejemplo No.	Compuesto	Co
61	4-fluoro- \int -3-(p-fluorofenil)-3-(2-hidroxi- etil)-1-pirrolidinil \int butirofenona	P. (d
62	p-fluoro-4- \int -3-(2-hidroxi- etil)-3-(p-tolil)- 1-pirrolidinil \int butirofenona	P. (d
63	4- \int -3-p-clorofenil-3-(2-metoxi- etil)-1-pirrolidinil \int -p-fluorobutirofenona	P.
64	p-fluoro-4- \int -3-(2-hidroxi- etil)-3-(3,4,5- trimetoxifenil)-1-pirrolidinil \int - butirofenona	P. Ar Ca Ha
65	p-fluoro-4- \int -3-(2-hidroxi- etil)-3-(3,4- dimetoxifenil)-1-pirrolidinil \int - butirofenona	Ac Cl (Ar Ca Ha

Contantes físicas, observaciones

3-oxi- P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 184-185º
(de etanol)

solil)- P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 210-211º
(de etanol)

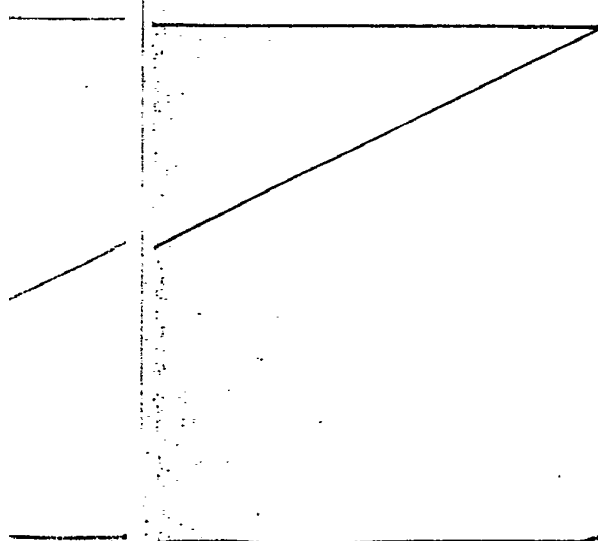
4- P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato 203-205º

4,5- Purificación cromatográfica sobre gel de sílice

Análisis	% C	% H	% F	% N
Calculado	67,4	7,2	4,3	3,1
Hallado	67,9	7,1	3,9	3,0

4- Aceite de color amarillo claro purificado
cromatográficamente sobre gel de sílice
(eluyente: éter/éter de petróleo 1:1)

Análisis	% C	% H	% F	% N
Calculado	69,5	7,2	4,6	3,4
Hallado	69,7	7,1	4,2	3,4

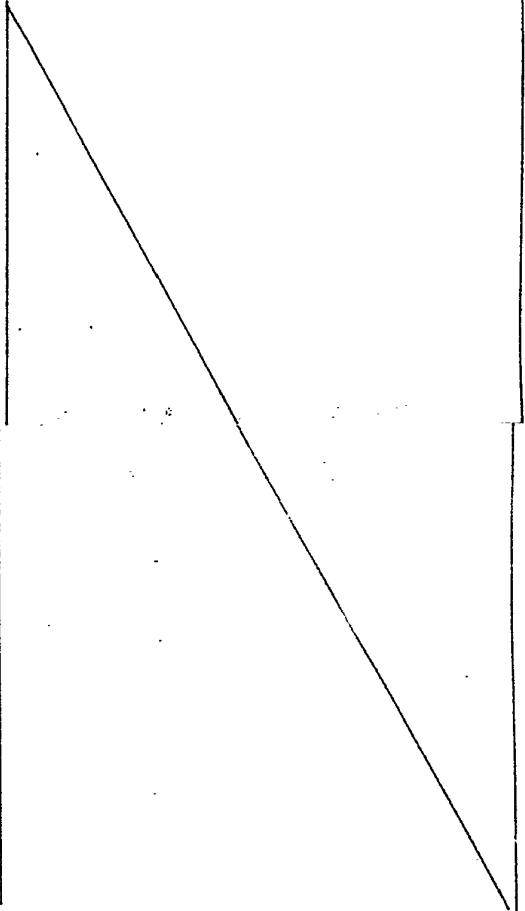




100-384C

- 66 -

Ejemplo No.	Compuesto	Constantes físicas, observaciones
66	4-[3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi- etil)-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol) 217-219g
67	p-fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-(3,4- dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]- butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol) 158-159g
68	4-(3-p-clorofenil-3-metilcarbamoyloxi- metil-1-pirrolidinil)-p-fluoro- butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol) 186-187g
69	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxi- metileno-dioxifenil)-1-pirrolidinil]- butirofenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol) 158-159g

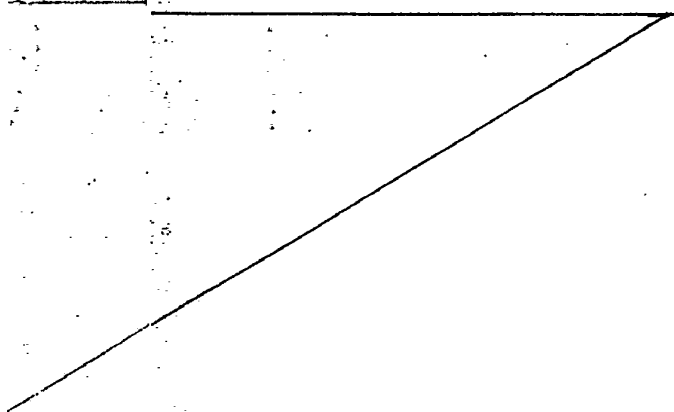


Ejemplo No.	Compuesto	Con
66	4-[3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi- etil)-pirrolidinil]-p-fluorobutirofenona	P.F (de
67	p-fluoro-4-[3-(2-metoxietil)-3-(3,4- dimetoxifenil)-1-pirrolidinil]- butirofenona	P.F (de
68	4-(3-p-clorofenil-3-metilcarbamodloxi- metil-1-pirrolidinil)-p-fluoro- butirofenona	P.F (de
69	p-fluoro-4-[3-(2-hidroxi-etil)-3-(3,4- metilenodioxifenil)-1-pirrolidinil]- butirofenona	P.F (de



Constantes físicas, observaciones

1,5- fenona	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol)	217-219º
1,4-	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol)	158-159º
1,5-	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol)	186-187º
3,4- 7-	P.F. del naftaleno-1,5-disulfonato (de etanol)	158-159º





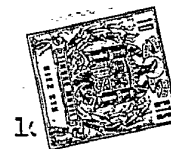
se aisla extrayendo tres veces con 100 cc de cloroformo cada vez, secando sobre sulfato de sodio y concentrando mediante evaporación. La p-fluoro-4-(3-mesiloximetil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona resultante se convierte en la forma de hidrogenfumarato. P.F. 139-140°.

9,0 g de p-fluoro-4-(3-mesiloximetil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona se calientan hasta 90-100° junto con una solución de 2 g de etilato de potasio en 50 cc de dimetilformamida, con agitación, durante 3 horas. La solución de la reacción se concentra luego mediante evaporación y el residuo se divide entre cloroformo y agua. La fase de cloroformo se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente mediante destilación, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso de color amarillo claro.

Análisis	% F	% N
calculado:	5,1	3,8
hallado:	5,0	4,1

EJEMPLO 72: p-Fluoro-4-(3-metoximetil-3-fenil-1-pirrolidinil)butirofenona

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite de acuerdo con el procedimiento des-



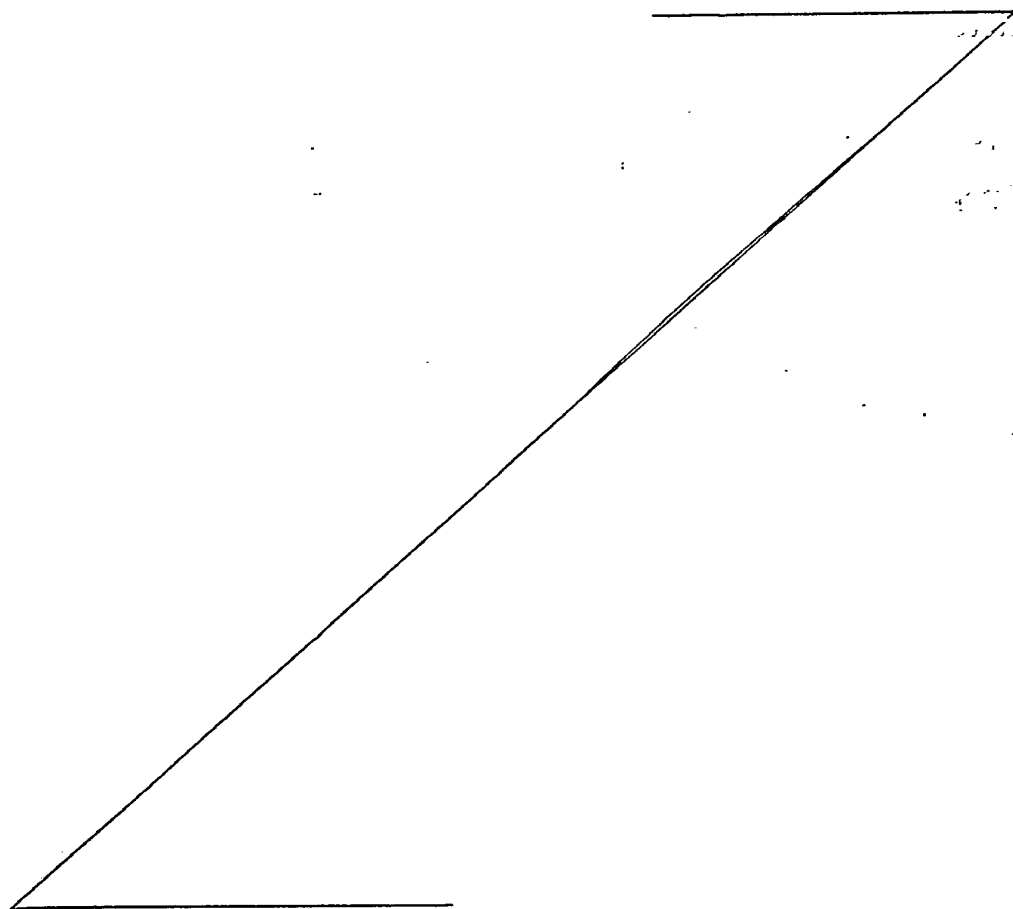
crito en el Ejemplo 71, usando 1,3 g de metilato de sodio en lugar de 2 g de etilato de potasio.

Análisis	% F	% N
calculado:	5,3	3,9
5 hallado:	5,1	4,2

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 y los materiales iniciales apropiados, se obtiene:

10 EJEMPLO 73: p-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-3-(3,4,5-trimetilfenil)-1-pirrolidinil]butirofenona-1,3-dioxano.

EJEMPLO 74: p-fluoro-4-[3-bromofenil-3-(hidroxietil)-1-pirrolidinil]butirofenona-1,3-dioxano.

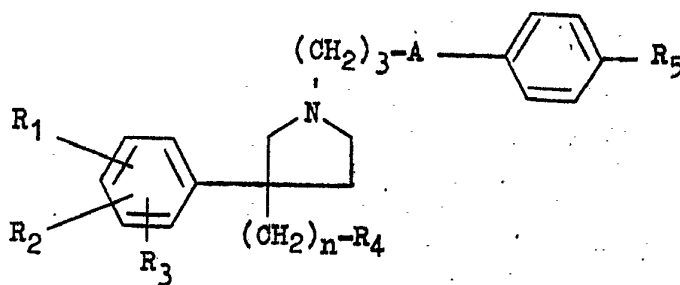




- NOTA -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patentes, presentadas en Suiza, con fechas y números siguientes: 11 de septiembre de 1.972, nº 13280/72, y 21 de noviembre de 1.972, nº 16930/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 PREPARAR DERIVADOS DE 4-[3-FENIL-PIRROLIDIN-1-IL]BUTIROFENONA; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de 4-[3-fenil-pirrolidin-1-il]butirofenona, de fórmula I,



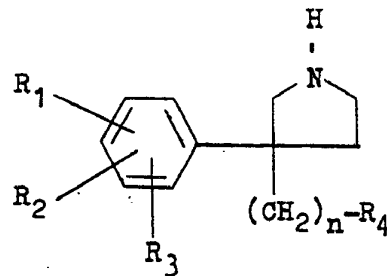
en donde R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno con

mg



5 número atómico de 9 a 35, o alcoxi inferior, y R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, cloro o alcoxi inferior, o R_1 y R_2 juntas son metilendioxi, R_3 es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, n es 1 ó 2, R_4 es hidroxilo, alcoxi inferior, alquilcarboxi inferior, o, cuando n es 1, alternativamente monoalquilcarbamoiloxi inferior, R_5 es hidrógeno, flúor o cloro, y A es carbonilo, 1,3-dioxolan-2-ilideno ó 1,3-dioxan-2-ilideno, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

10

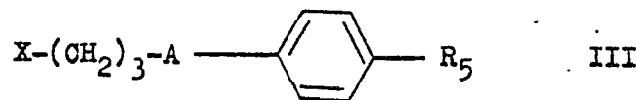


15 II

20

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula III,

25



III

25

en donde R_5 y A tienen los significados arriba indicados,

MCE



y X es cloro, bromo, yodo, o un radical de ácido sulfónico orgánico, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, convenientemente a una temperatura de 50° a 150°C.

5 2ª.- Procedimiento para preparar derivados de 4-[3-fenil-pirrolidin-1-il]butirofenona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 72 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 15 NOV. 1975

10

SANDOZ, A.G.

L. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
C. P. Ramos de la Cruz Fernández
[Handwritten signature]

ME