

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11)	NUMERO	445 339	A1
	(21)			
	(22)	FECHA DE PRESENTACION	20 FEB. 1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
2231/75	21-2-75	Suiza
16405/75	18-12-75	Suiza

(43) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PIRROLIDINICOS"

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Karl Bernauer	Fernand Schneider
Karlheinz Pfoertner	Hans Schmid

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

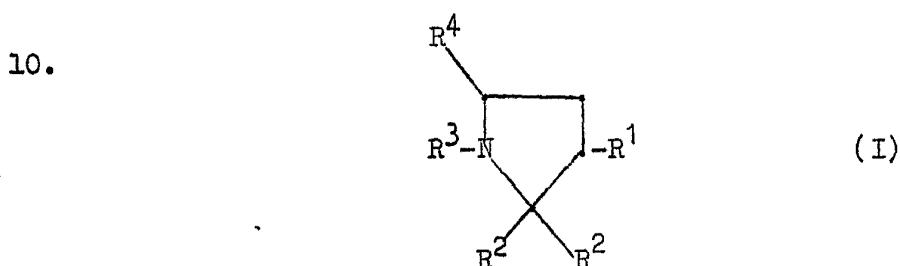
(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos heterocíclicos. Más particularmente el invento se refiere a derivados de pirrolidina, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de pirrolidina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



15. en la que

$R^1$  representa un grupo de piridilo,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o bencilo y

20.

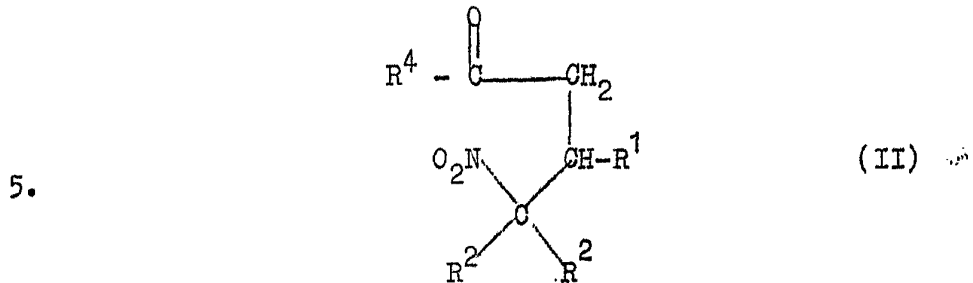
$R^4$  representa un grupo de fenilo que puede comportar uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino,

25.

y sus sales de adición de ácido.

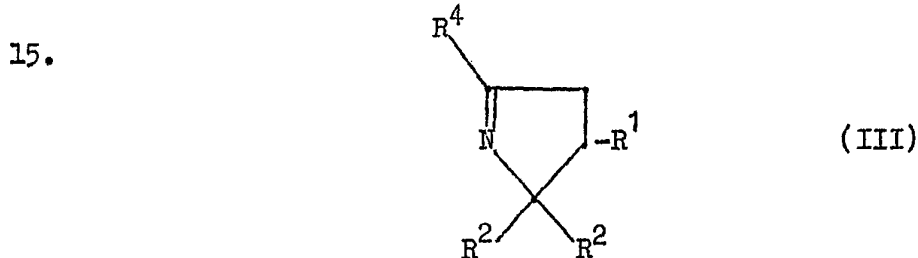
Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de pirrolidina antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan reduciendo un compues-

to de la fórmula general



en la que

10.  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado, con la salvedad de que un grupo amínico que puede estar presente en el grupo fenílico designado con  $R^4$  está protegido, o un compuesto de la fórmula general



20. en la que

25.  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado, o un N-óxido de un compuesto de la fórmula III, introduciendo, si se desea, un grupo de alquilo inferior o el grupo bencílico en un compuesto así obtenido de la fórmula I, en donde  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, disociando el grupo protector presente en cualquier grupo amínico protegido que pueda estar presente, nitrando si se desea, el grupo fenílico designado con  $R^4$ , convirtiendo, si se desea, una base obtenida en una sal de

adición de ácido, separando, si se desea, una mezcla de isómeros cis y trans que puede obtenerse e isomerizando, si se desea, el isómero indeseado a través de un compuesto de la fórmula III y disociando, si se desea, un racemato obtenido en los antípodas ópticos.

5.

El término "piridilo", tal como se utiliza en esta descripción, representa el grupo 4-piridílico, el grupo 3-piridílico y el grupo 2-piridílico, prefiriéndose el grupo 4-piridílico. La expresión "alquilo inferior"

10.

significa un grupo alquílico de cadena lineal o cadena ramificada que contiene 7 átomos de carbono a lo sumo

(por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo). El grupo metílico es el grupo de alquilo inferior preferido. Entre los átomos de halógeno

15.

se prefiere flúor, cloro, bromo e yodo. El término "alcoxilo inferior" significa un grupo de alcoxilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y similares). El grupo de metoxilo es el grupo de alcoxilo inferior preferido.

20.

Los compuestos de la fórmula I contienen, por lo menos, dos átomos de nitrógeno básicos y pueden formar, por consiguiente, sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos; por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido succínico, ácido maleico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Las sales de adición de ácido especialmente preferidas son los diclorhidratos.

25.

Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden estar también presentes en forma hidratada (por

ejemplo en forma de sus monohidratos o polihidratos tales como sus trihidratos).

5. Para la preparación de los compuestos de la fórmula I se ciclizan los compuestos de la fórmula II bajo condiciones reductoras. La reducción puede llevarse a cabo catalíticamente por medio de un catalizador de metal noble (por ejemplo platino o níquel Raney). Cuando se utiliza níquel Raney la reducción se lleva a cabo, convenientemente, a presión elevada (por ejemplo bajo una presión superior a 2 atmósferas). Llevando a cabo la reducción con los agentes reductores antes indicados los compuestos de la fórmula I se forman predominantemente (en más del 90%) en la forma cis.

10. Sin embargo, la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula II puede llevarse a cabo también por medio de hidrógeno nascente producido por la acción de ácidos sobre metales. El hidrógeno puede producirse, por ejemplo, mediante la acción de ácido acético glacial sobre zinc, especialmente polvo de zinc, o sobre hierro, especialmente polvo de hierro. La reducción con zinc o hierro y ácido puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 80°C, de preferencia alrededor de 60°C. Con este tipo de reducción los compuestos de la fórmula I se obtienen, predominantemente, en la configuración trans.

15. Sin embargo, la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula II puede también llevarse a cabo por medio de estaño y ácido acético glacial, de preferencia en el punto de ebullición de la mezcla. Esta cicliza-

ción reductiva conduce inicialmente a un compuesto de la fórmula III o a un N-óxido correspondiente, cuyo compuesto o N-óxido puede convertirse en un compuesto de la fórmula I en una segunda etapa según los métodos de reducción descritos anteriormente (catalíticamente o con zinc o hierro y ácido acético glacial) o también con hidruros complejos tales como borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio.

Los compuestos de la fórmula III o sus N-óxidos obtenidos mediante la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula II por medio de estaño y ácido acético glacial pueden convertirse, por consiguiente, en los compuestos de la fórmula I por medio de hidruros complejos tales como borohidruro sódico, hidruro de litio-aluminio o similares o catalíticamente (por ejemplo por medio de platino o níquel Raney) o por medio de zinc y ácido acético glacial.

Los compuestos de la fórmula I obtenidos en la forma anterior a partir de los compuestos de la fórmula II o fórmula III o a partir de los N-óxidos de éstos están insubstituidos en el átomo de nitrógeno (o sea,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno). En estos compuestos de la fórmula I puede ahora introducirse un grupo de alquilo inferior o el grupo de bencilo. Puede introducirse un grupo de metilo, por ejemplo, metilando un compuesto de la fórmula I en donde  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, en forma de por sí conocida, utilizando formaldehído y ácido fórmico. Los grupos alquílicos superiores y el grupo bencílico pueden introducirse aci -

- lando primero un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno (por ejemplo utilizando un haluro de ácido o anhídrido de ácido apropiado) y reduciendo el compuesto acil-substituido así obtenido (por ejemplo con hidruro de litio-aluminio). Así pues, por ejemplo, puede obtenerse un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^3$  representa el grupo de bencilo, acilando un compuesto apropiado de la fórmula I en donde  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno utilizando cloruro de benzoilo y reduciendo el compuesto de benzoilo resultante con hidruro de litio-aluminio.
- 5.
- 10.

- Un grupo amínico protegido, que puede estar presente en el grupo fenílico designado con  $R^4$  (por ejemplo un grupo acilamínico, especialmente el grupo acetilamínico) se convierte en el grupo amínico libre mediante tratamiento con una base (por ejemplo hidróxido potásico etanólico).
- 15.

- Quando se prepara un compuesto de la fórmula I a partir de un compuesto de la fórmula III, en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico nitro-substituido, entonces en la reducción de este compuesto de la fórmula III se reduce el grupo nitro a grupo amino.
- 20.

- Quando se desea un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico nitro-substituido, entonces se introduce subsiguientemente el grupo nitro en el grupo fenílico. Esto puede llevarse a cabo utilizando un agente nitrante tal como ácido nítrico. Es conveniente llevar a cabo la nitración utilizando una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico
- 25.

concentrado, de preferencia al tiempo que se enfría.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula I mediante tratamiento con los ácidos apropiados.

5.

Una mezcla de isómeros cis y trans de los compuestos de la fórmula I obtenible puede, si se desea, separarse en los isómeros individuales; por ejemplo mediante cristalización fraccionada. Se prefieren en especial los isómeros cis.

10.

En caso deseado, el isómero indeseado puede isomerizarse a través de un compuesto de la fórmula III. Además, la isomerización puede llevarse a cabo no solo sobre la mezcla isomérica sino también después de la separación de esta mezcla. Esta isomerización consiste en una deshidrogenación y una hidrogenación subsiguiente. La deshidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante N-halogenación, especialmente N-cloración (por ejemplo con un hipoclorito de metal alcalino), y disociación subsiguiente de haluro de hidrógeno por medio de una base (por ejemplo con metilato sódico). Luego se reduce la pirrolina así obtenida en el isómero deseado de la fórmula I, tal como se ha descrito antes.

15.

20.

25.

Un racemato obtenido puede resolverse en los antípodas ópticos; por ejemplo, utilizando ácidos ópticamente activos tales como ácido dibenzoiltartárico, ácido camfosulfónico y similares. Se prefieren especialmente los antípodas levogiros (3R,5S).

Los compuestos de la fórmula I especialmente

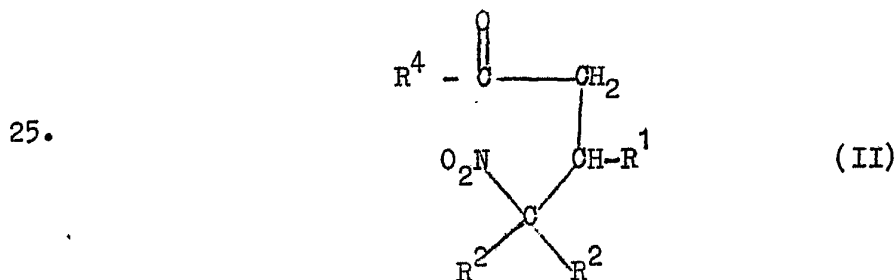
preferidos se preparan utilizando un material de partida en donde  $R^1$  representa el grupo 4-piridílico.

5. Otros compuestos preferidos de la fórmula I se preparan utilizando un material de partida en donde ambos substituyentes  $R^2$  representan un grupo de metilo.

10. Por otra parte se prefiere utilizar un material de partida en donde  $R^4$  representa el grupo fenílico o un grupo fenílico que está substituído por cloro o metoxilo, Más especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula I en donde  $R^1$  representa el grupo 4-piridílico, ambos substituyentes  $R^2$  representan un grupo metílico,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^4$  representa un grupo fenílico que puede estar substituído por cloro o metoxilo, especialmente el grupo p-metoxifenílico, y sus sales de adición de ácido, especialmente los diclorohidratos.

Los materiales de partida de la fórmula II son conocidos.

20. Los materiales de partida de la fórmula III, así como sus sales de adición de ácido y sus N-óxidos, pueden prepararse ciclizando, bajo condiciones reductoras, un compuesto de la fórmula general



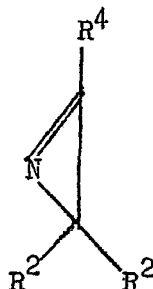
en la que

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado, con la salvedad de que un grupo amínico que puede estar presente en el grupo fé-  
nílico designado con  $R^4$  está protegido,

5.

y disociando el grupo protector presente en cualquier gru-  
po amínico protegido que pueda estar presente, o irradiando con luz ultravioleta, una azirina de la fórmula general

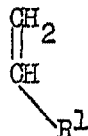
10.



15.

en donde

$R^2$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado, junto con una vinilpiridina de la fórmula general



20.

en la que

$R^1$  tiene el significado antes indicado,

y, si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula  
III obtenido en una sal de adición de ácido o en un  
N-óxido y, también si se desea, resolviendo un racemato  
obtenido en los antípodas ópticos.

25.

La ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula II puede llevarse a cabo por medio de estaño y ácido acético glacial, de preferencia a la temperatura

del punto de ebullición de la mezcla, o por medio de hidrógeno y níquel Raney. En este caso se obtiene, según sean las condiciones de ciclización reductiva, un compuesto de la fórmula III o el N-óxido correspondiente.

5. Sin embargo, la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula II para obtener un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo también bajo condiciones específicas por medio de zinc y ácido acético glacial. Cuando debe prevenirse la ulterior reducción a un compuesto de la fórmula I es necesario utilizar una pequeña cantidad de zinc y breves tiempos de reducción.
- 10.

Los materiales de partida utilizados en la reacción fotoquímica, o sea las azirinas de la fórmula IV y las vinilpiridinas de la fórmula V, son conocidos.

15. La irradiación ultravioleta de la mezcla de las azirinas de la fórmula IV y las vinilpiridinas de la fórmula V se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente inerte (por ejemplo benceno, dioxano, hexano, cloruro de metileno y similares). Esta irradiación se lleva a cabo, convenientemente, a la temperatura del ambiente o una temperatura ligeramente elevada, evitándose en la medida que sea posible temperaturas superiores a 40°C.
- 20.

25. La irradiación se lleva a cabo, de preferencia, con la exclusión de dióxido de carbono, convenientemente bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón.

La fuente de luz ultravioleta es, de preferencia, una que irradia luz con una longitud de onda com -

prendida entre unos 300 nm y unos 365 nm. Se prefiere especialmente el empleo de luz ultravioleta con una longitud de onda comprendida entre alrededor de 300 nm y alrededor de 330 nm.

5. La luz apropiada para esta irradiación puede producirse, por ejemplo, con una lámpara de mercurio de alta presión de 2000 vatios, a la que se provee de un filtro de sulfato de cobre (35 g de sulfato de cobre por l litro de agua; densidad de la capa, 1 cm) o con un filtro de vidrio Pyrex.

10. Los compuestos de la fórmula III pueden convertirse en sales de adición de ácido o en N-óxidos en forma de por sí conocida. Los N-óxidos pueden prepararse, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula III con un perácido o peróxido de hidrógeno.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen actividad farmacodinámica y, por consiguiente, pueden utilizarse en calidad de ingrediente activo en preparados farmacéuticos. Estos compuestos y sales pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible.

20. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios

25.

- o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener otras sustancias de valor terapéutico.
- 5.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido poseen actividad analgésica y no dan origen a habituamiento. Por tanto, pueden utilizarse para el control del dolor. Así pues, por ejemplo, el diclorhidrato de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina tiene una  $DE_{50}$  de 47 (30 minutos) o 79 (60 minutos) mg/kg en la prueba de los retortijones con la administración oral al ratón. La toxicidad de este diclorhidrato en el ratón asciende a 103 mg/kg y en la rata a 212 mg/kg (toxicidad de 5 días). En la prueba de la placa caliente se determinó para el diclorhidrato precedente una  $DE_{50}$  de 96 (30 minutos) o 76 (60 minutos).
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden administrarse como sustancias analgésicamente activas a los humanos en dosis únicas de unos 50-200 mg de 1 a 3 veces al día. Se prefiere la administración oral.
- 20.

- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.
- 25.

#### EJEMPLO 1

Se adicionan tres porciones de 20 g de polvo de zinc, con intervalos de 30 minutos y mientras se agi-

- ta, a una solución de 22,3 g de 4-metil-4-nitro-3-(4-piridil)-valerofenona en 900 cc de ácido acético glacial. Se deja la mezcla, mientras se agita, durante una hora más, se filtra, se lava el residuo con agua y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se trata el residuo con carbonato potásico acuoso y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. La cristalización del residuo utilizando acetato de etilo y éter isopropílico da 13,8 g de base que se tratan con 110 cc de ácido clorhídrico 1-N. Se evapora la mezcla bajo presión reducida y se cristaliza el residuo con etanol/acetona. Se obtienen 16,7 g de diclorhidrato de trans-4-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina en forma de cristales que se descomponen a 240°C.
- 5.
- 10.
- 15.

#### EJEMPLO 2

- Se calienta a 50°C-60°C al tiempo que se agita, una solución de 34 g de 3',4',5'-trimetoxi-4-metil-4-nitro-3-(4-piridil)-valerofenona en 340 cc de ácido acético glacial. Se adicionan, en porciones 34 g de polvo de zinc, se deja que reaccione la mezcla durante 1 hora, se adicionan 34 g más de polvo de zinc y, después de una hora más, se filtra la mezcla. Se lava el residuo de filtración con ácido acético glacial y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo con
- 20.
- 25.

- éter y se obtienen 12,5 g de trans-4-[2,2-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 117<sup>o</sup>-119<sup>o</sup>C. El oxalato correspondiente, recristalizado en metanol, tiene un punto de fusión 228<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>C (descomposición).
- 5.

La 3',4',5'-trimetoxi-4-metil-4-nitro-3-(4-piridil)-valerofenona utilizada como material de partida puede prepararse como sigue:

- Se calientan a 70<sup>o</sup>C, al tiempo que se agita,
10. 44 g de 3',4',5'-trimetoxiacetofenona y 440 cc de agua y se trata con 20,2 cc de isonicotinaldehído. Luego se adicionan, en intervalos de 30 minutos, tres porciones de 4 cc de una solución de hidróxido sódico al 6% en agua/metanol (2:1). Se mantiene la mezcla durante una
15. noche a 70<sup>o</sup>C, se enfría en un baño de hielo y se separan por filtración los cristales obtenidos. Se lavan los cristales con etanol y éter, con lo que se obtienen 35 g de sustancia de punto de fusión 124<sup>o</sup>-127<sup>o</sup>C. Después de
20. recristalización en metanol/éter se obtienen 28,5 g de sustancia fundente a 128<sup>o</sup>-130<sup>o</sup>C. Se evaporan las aguas madres bajo presión reducida, se recogen en acetato de etilo y se lava la fase orgánica dos veces con agua. Se extraen las lavazas por dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato
25. sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre una cantidad 30 veces superior de gel de sílice [éter/dietilamina (95:5)] y, después de recristalización en etanol/éter, se obtienen otros 7 g de sustancia de punto de fusión 127<sup>o</sup>-129<sup>o</sup>C. El

rendimiento total de 3',4',5'-trimetoxi-3-(4-piridil)-acrilofenona es de 35,5 g.

5. Se calienta en reflujo, al tiempo que se agita, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 40 g de 3',4',5'-trimetoxi-4-(4-piridil)-acrilofenona y 24 g de 2-nitropropano en 270 cc de etanol. Durante 1 hora se instila una solución de etilato sódico (preparada a partir de 1,35 g de sodio y 27 cc de etanol) y se deja que reaccione la mezcla durante media hora. Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo utilizando cloroformo/éter y se obtienen 47,2 g de 3',4',5'-trimetoxi-4-metil-4-nitro-3-(4-piridil)-valerofenona de punto de fusión 214<sup>o</sup>-215<sup>o</sup>C.
- 10.
- 15.

### EJEMPLO 3

- Se adicionan en porciones, al tiempo que se agita, 18 g de polvo de zinc a una solución de 18 g de 4-metil-4,4'-dinitro-3-fenilvalerofenona en 500 cc de ácido acético glacial. Se agita la mezcla durante 1 hora más y se adicionan otros 18 g de polvo de zinc. Luego se deja reposar la mezcla durante una noche. Se filtra la mezcla, se lava el residuo de filtración con ácido acético glacial y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se trata el residuo con acetato de etilo y se lava la fase orgánica varias veces con amoníaco diluido, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se trata el residuo con 70 cc de anhídrido acético y 35 cc de piridina y se deja reposar durante 1
- 20.
- 25.

hora a la temperatura del ambiente. Se separan por filtración los cristales precipitados y se lavan con acetato de etilo, obteniéndose 8,9 g de 4'-[5,5-dimetil-4-(4-piridil)-1-pirrolin-2-il]-acetanilida de punto de fusión 222<sup>o</sup>-225<sup>o</sup>C.

5. Con el calentamiento de la acetanilida precedente en reflujo y en solución de hidróxido potásico etanólico se obtiene 4-[2-(p-aminofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina que se reduce para formar la 4-[5-(p-aminofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina correspondiente.

10. El material de partida puede prepararse como sigue :

15. Se suspenden 41,25 g de 4'-nitroacetofenona en 500 cc de agua y se calienta a 70<sup>o</sup>C al tiempo que se agita. Luego se adicionan 24 cc de isonicotinaldehído y se trata la mezcla con tres porciones de 5 cc de una solución de hidróxido sódico al 6% en agua/metanol (2:1) a intervalos de 30 minutos. A continuación se deja que reaccione la mezcla a esta temperatura durante 8 horas.

20. Se separan por filtración los cristales, se hierven por dos veces con 500 cc de etanol cada vez y a continuación se lavan con éter, obteniéndose 55,7 g de 4'-nitro-3-(4-piridil)-acrilofenona de punto de fusión 218<sup>o</sup>-221<sup>o</sup>C.

25. Se recogen 22,5 g de 2-nitropropano y 49,1 g (0,193 mol) de 4'-nitro-3-(4-piridil)-acrilofenona en 2 litros de dioxano y 5 cc de agua y se calienta a 80<sup>o</sup>C al tiempo que se agita. Se adicionan 5 cc de Triton B (40% en metanol) y se deja que reaccione la mezcla du -

- rante 8 horas, con la adición de 5 cc de Triton B por hora (total de 40 cc de Triton B). Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con acetato de etilo/metanol y se deja que cristalice. Después de varias recristalizaciones se obtienen 34,3 g de 4-metil-4,4'-dinitro-3-fenilvalerofenona de punto de fusión 161<sup>o</sup>-164<sup>o</sup>C.

#### EJEMPLO 4

- Se calienta a 60<sup>o</sup>C, al tiempo que se agita, una
10. solución de 44,7 g de 4-metil-4-nitro-3-(3-piridil)-valerofenona en 420 cc de ácido acético glacial y se trata en porciones con 44,7 g de polvo de zinc. Al cabo de 1 hora se adicionan otros 44,7 g de polvo de zinc y se deja que reaccione la mezcla durante otra hora. Se filtra
15. la mezcla enfriada, se lava el residuo de filtración con ácido acético glacial y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 400 cc de agua y se alcaliniza con carbonato potásico. Se extrae la mezcla por tres veces con 200 cc de acetato de etilo cada
20. vez, se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo (29,4 g) utilizando éter isopropílico y se obtiene 8 g de sustancia de punto de fusión 60<sup>o</sup>-61<sup>o</sup>C. Se cromatografian las aguas madres sobre una cantidad 50 veces superior de gel de sílice con
25. éter/diotilamina (95:5) y, después de cristalización utilizando éter isopropílico, se obtienen 4 g de sustancia fundente a 57<sup>o</sup>-58<sup>o</sup>C. El rendimiento total es de 12 g de trans-3-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-

-piridina. Se trata una solución metanólica de la base con una solución metanólica de ácido oxálico hasta pH 6. Se lavan los cristales obtenidos con éter y se obtienen 5,1 g del oxalato de punto de fusión 224<sup>o</sup>-225<sup>o</sup>C.

5. La 4-metil-4-nitro-3-(3-piridil)-valerofenona utilizada como material de partida puede prepararse como sigue:

- Se adicionan 147 g de ácido sulfúrico al 96% a una solución de 53,6 g de piridin-3-aldehído y 60 g de acetofenona en 1000 cc de ácido acético glacial y se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 100 horas. Se vierte la mezcla en 3 litros de agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae por tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo en metanol y se obtienen 51,8 g de sustancia de punto de fusión 99<sup>o</sup>-100<sup>o</sup>C. Se cromatografían las aguas madres sobre una cantidad 30 veces superior de gel de sílice con éter/diethylamina (95:5) y, mediante cristalización en metanol, se obtienen 10,1 g de sustancia de punto de fusión 98<sup>o</sup>-99<sup>o</sup>C. En total se obtienen de este modo 61,9 g de 1-fenil-3-(3'-piridil)-2-propan-1-ona[3-(3-piridil)-acrilofenona].

25. Se calienta en reflujo, al tiempo que se agita, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 51,8 g de 3-(3-piridil)-acrilofenona y 44,2 g de 2-nitropropano en 496 cc de etanol. Luego, durante 1 hora, se instila una solución de etilato sódico preparada a partir de 2,54 g de sodio y 49,6 cc de etanol. Se deja que reaccione la

- mezcla durante media hora y luego se evapora bajo presión reducida. Se recoge el residuo (84,1 g) en 1000 cc de cloruro de metileno, se lava tres veces con 300 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato sódico, se evapora bajo presión reducida y se cristaliza en metanol. De esta manera se obtienen 57,5 g de 4-metil-4-nitro-3-(3-piridil)-valerofenona de punto de fusión 134<sup>o</sup>-135<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 5

10. Se disuelven 9,5 g de 2-[2-(p-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 50 cc de etanol absoluto y se trata con 1,5 g de boro-hidru-ro sódico. Se agita la mezcla bajo la atmósfera de un gas protector (nitrógeno) a la temperatura del ambiente durante una noche y se adicionan otros 0,35 g de boro-hidru-ro sódico.
15. Después de otras 4 horas se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida, se recoge en agua y se extrae con cloruro de metileno. Después de la evaporación del disolvente de la fase orgánica seca queda un aceite que se disuelve en ácido clorhídrico etanólico.
20. Después de la adición de éter cristaliza de la solución 7,4 g de diclorhidrato de 2-[cis-5-(p-clorofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 204<sup>o</sup>C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. 14 g de 3-(p-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 14,2 g de 2-vinilpiridina recién destilada en 2 litros de benceno se irradian durante 11 horas en atmósfera inerte (nitrógeno o argón) a la temperatura del ambiente con luz ultravioleta procedente de una lámpara de mercurio.

- rio de alta presión de 2000 voltios utilizando un filtro de sulfato de cobre (35 g de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en 1 litro de agua) de espesor de capa de 1 cm. Luego se separa por evaporación el disolvente bajo presión reducida y se cromatografía el residuo oleoso sobre gel de sílice con ciclohexano/acetona (85:15). Las fracciones combinadas se liberan de disolvente bajo presión reducida. Se recoge el residuo en n-pentano. Cristalizan a 4°C 10,8 g de 2-[2-(p-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 85°C.

#### EJEMPLO 6

- Se disuelven 17 g de 4-[2-(m-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 250 cc de etanol absoluto y se agita en una atmósfera de gas inerte junto con 8 g de borohidruro sódico durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Después de la evaporación del disolvente se recoge el residuo en agua y se extrae a fondo con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora bajo presión reducida y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico etanólico. De esta solución cristalizan, durante una noche, 14,5 g de diclorhidrato de 4-[cis-5-(m-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 233°C (descomposición).

- El material de partida puede prepararse como sigue:

30 g de 3-(m-metoxifenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 24 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 11 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. A con-

- tinuación se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se recoge en éter. Se separan por filtración las fracciones insolubles en éter y se trata la solución etérea con cierta cantidad de éter diisopropílico. A 4°C
5. cristalizan durante una noche 25 g de 4-[2-(m-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 112°C-113°C.

EJEMPLO 7

- 20 g de 4-[2-(m-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-
10. -pirrolin-4-il]-piridina disueltos en 200 cc de ácido fórmico y 100 cc de agua se tratan diez veces, al tiempo que se agita, a una temperatura comprendida entre -5°C y 0°C, con 8 g de polvo de zinc a intervalos de media hora. Se agita la mezcla durante un total de 10 horas, se separa por filtración el sedimento de zinc, se concentra la
15. mezcla bajo presión reducida y se vuelve fuertemente alcalina (pH 12) con hidróxido sódico. La extracción con éter produce 17,5 g del compuesto de pirrolidina que tiene una relación cis/trans de 1:4. Se disuelve este compuesto en
20. metanol y se trata con 25 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se recoge en 60 cc de metanol a la temperatura del punto de ebullición. De la solución así obtenida cristalizan con el enfriamiento 6,2 g de substancia con
25. una relación cis/trans de 1:10. La recrystalización en metanol da 5,0 g de compuesto trans al 97%, o sea diclorhidrato de 4-[trans-5-(m-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina, de punto de fusión 204°C-205°C.

EJEMPLO 8

- Se disuelven 55 g de 4-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina en 1 litro de etanol absoluto y se trata en una atmósfera de gas inerte al tiempo que se agita a la temperatura del ambiente con 20 g de borohidru
5. ro sódico. Al cabo de 3 horas se adicionan otros 20 g de borohidruro sódico y se agita la mezcla durante una noche. Se separa por evaporación el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua. Luego se extrae
10. a fondo la mezcla con cloroformo, se seca la fase clorofórmica sobre sulfato magnésico y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 200 cc de éter diisopropílico. A  $-18^{\circ}\text{C}$  cristaliza de éste 46 g de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina
15. de punto de fusión  $75^{\circ}\text{--}76^{\circ}\text{C}$ .

- Se disuelven en metanol 46 g de la substancia obtenida según el párrafo precedente y se trata con ácido clorhídrico etanólico hasta que se produce una reacción claramente ácida. Después de la adición de éter dietílico
20. cristalizan 47,4 g de diclorhidrato de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina de punto de fusión  $244^{\circ}\text{C}$ .

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. a) 12 g de 2,2-dimetil-3-fenil-2H-azirina y 15 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 6 horas y media bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. El aceite pardo restante, después de evaporación, se cromatografía

sobre gel de sílice, primero con benceno solo y luego con benceno conteniendo un contenido en aumento de acetona [hasta una relación de benceno/acetona (1:1)]. Se evaporan las fracciones combinadas bajo presión reducida. Se

5. recristaliza el residuo dos veces en m-hexano, decolorándose las soluciones amarillas con carbón activo. Se obtienen 11 g de 4-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina de punto de fusión 90<sup>o</sup>-92<sup>o</sup>C.

10. Se adicionan, con agitación, dos veces en un intervalo de 90 minutos dos porciones de 0,6 g de polvo de zinc a una solución de 0,6 g de 4-metil-4-nitro-3-(4-piridil)-valerofenona en 25 cc de ácido acético glacial. Se deja que reaccione la mezcla durante 1 hora más, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida.
15. Se trata el residuo con amoníaco acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, luego dos veces con una solución de acetato sódico en ácido acético de pH 5 y a continuación con agua. Se ajustan las últimas lavazas con amoníaco a pH 8 y se extraen una
20. vez con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo (0,4 g) dos veces en éter isopropílico y se obtienen 0,2 g de 4-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina de punto de fusión 98<sup>o</sup>-99<sup>o</sup>C.
- 25.

#### EJEMPLO 9

Se disuelven 18 g de 4-[2-(p-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 300 cc de etanol absoluto y se agita junto con 20 g de borohidruro sódico

- bajo atmósfera de gas inerte durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua. Se extrae la mezcla a fondo con cloroformo y se seca la fase cloroformica separada sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del cloroformo bajo presión reducida se disuelve el residuo en 60 cc de metanol y se trata con ácido clorhídrico etanólico hasta que tiene lugar una reacción claramente acídica. Después de la adición de éter dietílico cristalizan 14,4 g de clorhidrato de 4-[cis-5-(p-clorofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 229°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

15. 28 g de 3-(p-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 28 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 4 litros de benceno absoluto durante 13 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. Del aceite pardo que queda después de la evaporación, se separa por destilación la 4-vinilpiridina sin reaccionar a 41°C/0,01 Torr. Se recoge el residuo en n-hexano caliente y se decolora la solución con carbón activo. A la temperatura del ambiente cristalizan 18,8 g de 4-[2-(p-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina, de punto de fusión 97-98°C.
- 20.
- 25.

#### EJEMPLO 10

Se disuelven 18 g de 4-[2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 300 cc de etanol absoluto y se agita junto con 24 g de borohidruro sódico

- en una atmósfera de gas inerte a la temperatura del ambiente y durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida se recoge el residuo en agua y se extrae a fondo con cloroformo. Se seca la fase clorofórmica separada sobre sulfato magnésico y se reevapora bajo presión reducida. Se disuelve el aceite restante en una pequeña cantidad de etanol y se trata con ácido clorhídrico etanólico hasta que se produce una reacción claramente ácida. Después de la adición de éter dietílico
5. cristalizan 15,6 g de clorhidrato de 4-[cis-5-(p-metoxi  
10. fenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 215°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

15. 15 g de 3-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 18 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 8 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. El aceite pardo que queda después de la evaporación del disolvente se recoge en una pequeña cantidad de acetona caliente. A 4°C
20. cristalizan de éste 12 g de 4-[2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 131°C.

#### EJEMPLO 11

25. Se disuelven 24 g de 4-[2-(p-metilfenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 750 cc de etanol absoluto y se agita en atmósfera de gas inerte junto con 24 g de borohidruro sódico a la temperatura del ambiente y durante 24 horas. Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua. Se ex-

trae a fondo la mezcla con éter, se seca la fase etérea separada sobre sulfato magnésico y se evapora el éter bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en etanol y se trata con ácido clorhídrico etanólico. Después de la adición de éter cristaliza el clorhidrato de 4-[cis-5-(p-metilfenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 242°-243°C.

5.

El material de partida puede prepararse como sigue:

10.

16 g de 3-(p-metilfenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 26 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 6 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5 con la adición de 0,05g de p-hidroquinona. Después de la evaporación de la solución bajo presión reducida queda un aceite pardo del que

15.

se separa por destilación a 41°-42°C/0,01 Torr la 4-vinilpiridina en exceso. El residuo se recoge en una pequeña cantidad de acetona. Se cromatografía el cristalizado bruto obtenido de esta solución sobre gel de sílice con

20.

benceno/acetona (95:5). Se evaporan las fracciones combinadas hasta sequedad bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo dos veces en n-hexano, decolorándose la solución con carbón activo. Se obtienen 8,0 g de 4-[2-(p-metilfenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 102°C.

25.

#### EJEMPLO 12

Se disuelven 8 g de 4-[2-(o-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 200 cc de etanol absoluto y se agita durante una noche en atmósfera de

- gas inerte junto con 4 g de borohidruro sódico a la temperatura del ambiente. Se evapora el disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae a fondo con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico etanólico. Después del tratamiento con éter cristaliza de éste, en el curso de 30 horas, 6,2 g de diclorhidrato de 4-[cis-5-(o-clorofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidini]-piridina racémica de punto de fusión 208°-210°C (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

- 15 g de 3-(o-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-azirina y 20 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irredian en 2 litros de benceno absoluto durante 5 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. Se concentra la solución bajo presión reducida y se separa por destilación la 4-vinilpiridina en exceso a 37°-60°C/1,3 mm de Hg. Se cromatografía el residuo oleoso sobre gel de sílice con ciclohexano/acetona (7:3). Se disuelve el producto bruto obtenido de las fracciones combinadas en n-pentano/acetona. A -18°C cristalizan de éste 10 g de 4-[2-(o-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 60°-61°C.

25.

#### EJEMPLO 13

Se disuelven 11 g de 4-[2-(m-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 200 cc de etanol absoluto y se agita a la temperatura del ambiente en atmósfera de gas inerte junto con 6 g de borohidruro

- sódico durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida se recoge el residuo en agua y se extrae a fondo con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato magnésico, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristalizan durante una noche 10,3 g de diclorhidrato de 4-[cis-5-(m-clorofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidin-il]-piridina de punto de fusión 232°-238° (descomposición).
5. El material de partida puede prepararse como sigue:
10. 15 g de 3-(m-clorofenil)-2,2-dimetil-2H-imidazolina y 20 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 4 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. Después de la concentración de la solución bajo presión reducida se separa por destilación la 4-vinilpiridina en exceso a 37°C/1 mm de Hg y se cromatografía el residuo oleoso sobre gel de sílice con ciclohexano/acetona (7:3). El producto bruto obtenido de las fracciones combinadas después de la evaporación del disolvente se cristaliza a 4°C a partir de una mezcla de 200 cc de éter de petróleo (fracción 80°-105°C) y 20 cc de éter diisopropílico. Se obtienen 17 g de 4-[2-(m-clorofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 97°C.
- 15.
- 20.
- 25.

#### EJEMPLO 14

Se disuelven 15,5 g de 4-(5,5-dietil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina en 350 cc de etanol absoluto y se agita a la temperatura del ambiente en atmósfera de

- gas inerte junto con 10 g de borohidruro sódico durante 48 horas. Después de la evaporación del disolvente se recoge el residuo en agua y se extrae a fondo con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y se disuelve el residuo en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristalizan durante una noche 16,7 g de diclorhidrato de 4-(cis-2,2-dietil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina de punto de fusión 238<sup>a</sup>-242<sup>a</sup>C (descomposición).
- 5.
10. El material de partida puede prepararse como sigue:
- 15 g de 2,2-dietil-3-fenil-2H-azirina y 15 g de 4-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno absoluto durante 4 horas y cuarto bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida se destila el residuo oleoso a 165<sup>a</sup>C/0,3 mm de Hg. Se obtienen 15,5 g de 4-(5,5-dietil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina en forma de un aceite amarillo claro.
- 15.
20. EJEMPLO 15
- Se introducen 12 g de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina (obtenida según el ejemplo 8) en 20 cc de ácido fórmico al tiempo que se enfría. Luego se le adicionan 9 cc de una solución de formaldehído al 35% y se hierve la mezcla en reflujo durante una hora. Después de la adición de 10 cc de ácido clorhídrico concentrado, se separan por destilación el ácido fórmico y el formaldehído en exceso bajo presión reducida. El residuo sólido se cristaliza en etanol/éter. Se ob-
- 25.

tienen 6,8 g de diclorhidrato de 4-(cis-1,2,2-trimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina de punto de fusión 246°C.

EJEMPLO 16

5. Se añaden a gotas 13,5 cc de cloruro de benzoi  
lo a una solución de 22,8 g de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fe  
nil-3-pirrolidinil)-piridina (obtenida según el ejem-  
plo 8) en 180 cc de piridina, al tiempo que se agita y  
en el curso de 1 hora. Luego se vierte la solución de co-  
lor rojo intenso en agua enfriada por hielo y se extrae  
con éter. Se lava varias veces la fase etérea con agua y  
se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido  
después de la evaporación del éter se disuelve en una  
pequeña cantidad de acetona. Después de la adición de la  
misma cantidad de éter diisopropílico cristaliza el com-  
puesto N-benzoílico (15,1 g). Se suspende 1,8 g de hi-  
druro de litio-aluminio en 200 cc de éter absoluto. Se  
introducen 12,4 g del compuesto N-benzoílico precedente,  
en pequeñas porciones, en esta suspensión al tiempo que  
se agita bajo nitrógeno durante 3 horas. Se calienta la  
mezcla en reflujo durante otras 6 horas. Se descompone  
la mezcla con la lenta adición de agua helada y la fase  
etérea se seca y evapora. Se recoge el residuo en ácido  
clorhídrico alcohólico y se trata con éter. Cristalizan  
9,0 g de diclorhidrato de 4-(cis-1-bencil-2,2-dimetil-  
5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina de punto de fusión  
164-166°C.

EJEMPLO 17

Se adicionan ocho veces 5 g de polvo de zinc,

- al tiempo que se agita, a una temperatura comprendida entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ , con intervalos de media hora, a una solución de 20 g de 4-[2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 200 cc de ácido fórmico y 100 cc de agua. Al cabo de 13 horas se separa el sedimento de zinc y se separa por destilación sustancialmente el ácido fórmico bajo presión reducida. Se ajusta el residuo a pH 7 con solución de sosa. La extracción con éter da 2 g de material de partida. Se alcaliniza la mezcla (pH 13-14) con solución de hidróxido sódico y se re-extrae con éter. La pirrolidina (14,6 g) obtenida después de la evaporación de esta fase etérea es una mezcla cis/trans en la relación 1:4. Se recoge ésta en metanol y se trata con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de la adición de acetona cristalizan primero 2 g con una relación cis/trans de 1:4 y luego de las aguas madres 5,25 g con una relación cis/trans de 1:10. Estos últimos se recristalizan de nuevo en metanol y luego producen 4,2 g constituidos por el 98% de la forma trans, o sea de di-clorhidrato de 4-[trans-5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión  $227^{\circ}\text{C}$ - $229^{\circ}\text{C}$ .
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El material de partida puede prepararse en la forma descrita en el ejemplo 10.

#### EJEMPLO 18

25. Se tratan 9,5 g de 2-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina disueltos en 50 cc de etanol absoluto con 1,5 g de borohidruro sódico y se agita durante una noche bajo nitrógeno a la temperatura del ambiente. Luego se adicionan otros 0,5 g de borohidruro

- sódico y se agita la mezcla durante otras 4 horas. A continuación se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae con cloruro de metileno. Después de la evaporación de la fase orgánica seca bajo presión reducida queda un aceite amarillo que se disuelve en ácido clorhídrico etanólico. Después de la adición de éter cristalizan de éste, en una noche, 8,3 g de diclorhidrato de 2-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina de punto de fusión 232°-235°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

- 9,5 g de 2,2-dimetil-3-fenil-2H-azirina y 12 g de 2-vinilpiridina recién destilada se irradian en 2 litros de benceno durante 7 horas bajo las condiciones descritas en el ejemplo 5. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida se recoge el residuo en 400 cc de n-pentano y se decolora con carbón activo. Al cabo de 48 horas a -18°C cristalizan 12,5 g de producto bruto. Este producto se recrystaliza en n-pentano conteniendo una pequeña cantidad de benceno. Se obtienen 10,3 g de 2-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina de punto de fusión 101°-102°C.

#### EJEMPLO 19

- Se trata una solución de 7,5 g de 4-[5,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolin-4-il]-piridina en 75 cc de metanol con 1,6 g de borohidruro sódico al tiempo que se agita. Al cabo de 2 horas se adicionan 1,6 g más de borohidruro sódico y se deja que reaccione

- la mezcla durante otras 2 horas. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se dispone el residuo sobre una cantidad 10 veces superior de gel de sílice y se eluye con benceno/éter/éter de petróleo (bajo punto de ebullición)/cloruro de metileno/metanol/acetato de etilo (1:1:1:1:2:2). Después de la cristalización utilizando acetato de etilo/éter isopropílico se obtienen 4 g de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 96<sup>o</sup>-97<sup>o</sup>C. El oxalato recristalizado en metanol/éter tiene un punto de fusión de 210<sup>o</sup>-212<sup>o</sup>C.

15.

EJEMPLO 20

- Se adicionan 30 cc de hipoclorito sódico (Cl<sub>2</sub> = 10%) a una solución de 5,1 g de 4-[trans-2,2-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina en 50 cc de cloruro de metileno. Al tiempo que se agita se calienta la mezcla a 50<sup>o</sup>C durante 2 horas. Se adicionan otros 10 cc de hipoclorito sódico y se deja que reaccione la mezcla durante 2 horas. Después de otra adición de 10 cc de hipoclorito sódico y 2 horas más se trata la mezcla con agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 6,2 g de 4-[trans-1-cloro-2,2-dimetil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina.

Se tratan 9,8 g de 4-[trans-1-cloro-2,2-di -

- metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina con 52 cc de solución de metilato sódico (10 g de sodio por 100 cc de metanol) y se calienta a 50°C durante 3 horas. Se trata la mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cristaliza utilizando acetato de etilo/éter isopropílico, con lo que se obtienen 6,7 g de 4-[5,5-dimetil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 143-144°C. Se reduce este compuesto con borohidruro sódico tal como se ha descrito en el ejemplo 19 para obtener el compuesto cis-pirrolidinílico. Este ejemplo ilustra, por consiguiente, la isomerización de una trans-pirrolidina a la cis-pirrolidina correspondiente a través de una pirrolina.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 21

- Se adicionan 0,55 g de borohidruro sódico a una solución de 1,85 g de 4-[2-(p-aminofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 18,5 cc de metanol y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas. Se adicionan 0,55 g más de borohidruro sódico y se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se recoge el residuo en agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto (1,6 g) se cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo/metanol/acetato de etilo/amoníaco (60:10:2:1). El material obtenido después de cristaliza-
- 20.
- 25.

ción con éter produce 0,6 g de 4-[cis-5-(p-aminofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 119<sup>o</sup>-120<sup>o</sup>C. El tricolorhidrato recristalizado en metanol/éter tiene un punto de fusión de 223<sup>o</sup>-226<sup>o</sup>C.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se adicionan 18 g de polvo de zinc a una solución de 18,0 g de 4-metil-4,4'-dinitro-3-(4-piridil)-valerofenona en 500 cc de ácido acético glacial al tiempo que se agita. Al cabo de 1 hora se adicionan otros 18 g de polvo de zinc y se deja que reaccione la mezcla durante una noche más. Luego se filtra la mezcla, se lava la torta de filtración con ácido acético diluido y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se trata el residuo con solución amónica diluida y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida, con lo que se obtienen 14,3 g de residuo que se tratan con una mezcla de 70 cc de anhídrido acético y 35 cc de piridina. Al cabo de 1 hora se separan por filtración los cristales precipitados y se lavan con acetato de etilo. Se obtienen 9,6 g de 4'-[5,5-dimetil-4-(4-piridil)-1-pirrolin-2-il]-acetanilida que se recristalizan en metanol. El rendimiento es de 7,5 g; punto de fusión 227<sup>o</sup>-228<sup>o</sup>C.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Se tratan 5,8 g de 4'-[5,5-dimetil-4-(4-piridil)-1-pirrolin-2-il]-acetanilida con una solución de 5,8 g de hidróxido potásico en 58 cc de etanol y se calienta bajo reflujo durante 5 horas. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con agua,

- se separan por filtración los cristales resultantes y se lavan bien con agua. El material seco se recrystaliza en metanol/éter y se obtienen 2,5 g de 4-[2-(p-aminofenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina de punto de fusión 175°-178°C. El clorhidrato, recrystalizado en metanol/éter, tiene un punto de fusión de 290°-300°C.
- 5.

EJEMPLO 22

- Se calienta a 50°C, al tiempo que se agita, una solución de 3,1 g de 4'-[5,5-dimetil-4-(4-piridil)-1-pirrolin-2-il]-acetanilida en 100 cc de ácido acético glacial. Se la adicionan 3,1 g de polvo de zinc y se deja que reaccione la mezcla durante 1 hora. Luego se adicionan 3,1 g más de polvo de zinc y se deja la mezcla a esta temperatura durante una hora más. Se deja que se enfrie la mezcla, se filtra y se lava la torta de filtración con agua. Se evapora el filtrado bajo presión reducida y se trata el residuo con agua. Se alcaliniza la mezcla con amoníaco y se extrae por tres veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se trata el residuo con ácido clorhídrico etéreo y se recrystaliza en etanol/acetona, con lo que se obtienen 2,1 g de clorhidrato de trans-4'-[5,5-dimetil-4-(4-piridil)-2-pirrolidinil]-acetanilida de punto de fusión 248°-249°C (descomposición).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se tratan 0,18 g de 4'-[trans-5,5-dimetil-4-(4-piridil)-2-pirrolidinil]-acetanilida con una solución de 0,18 g de hidróxido potásico en 1,8 cc de etanol y se hierve bajo reflujo durante 48 horas. Luego se

- evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con agua, se extrae tres veces con cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se trata el residuo (0,15 g) con ácido clorhídrico etéreo y se recristaliza con etanol/éter 0,1 g de triclorhidrato de 4-[trans-5-(p-aminofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 240<sup>o</sup>-242<sup>o</sup>C.
- 5.

EJEMPLO 23

10. 2,83 g de 4-[cis-5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) y 2,50 g de monohidrato de ácido (+)-canfo-10beta-sulfónico se hierve en reflujo durante varios minutos en una mezcla de 80 cc de benceno y 10 cc de acetona. Se trata a gotas la mezcla hirviente con metanol hasta que todos los constituyentes sólidos han entrado en disolución. A la temperatura del ambiente cristalizan en 16 horas 2,2 g de la sal con la base levogira en forma de agujas largas incoloras. Se filtra la mezcla y se lava el filtro con benceno. Se des-
15. compone el cristalizado con solución de hidróxido sódico y se separa la base libre mediante extracción con éter. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio, se evapora bajo presión reducida y se libera el aceite restante del disolvente residual bajo elevado vacío a la temperatura del ambiente. La rotación óptica de la base es  $[\alpha]_D = -64,7^{\circ}$  en cloroformo. A continuación se recoge el aceite en ácido clorhídrico etanólico. De esta solución cristaliza, después de la adición de un poco de éter, 2,4 g de diclorhidrato de 4-[(3R,5S)-5-
- 20.
- 25.

(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina de punto de fusión 236°C.

EJEMPLO 24

5. Se disuelven en 70 cc de acetonitrilo recién destilado, a la temperatura del punto de ebullición, 7 g de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina (racemato) y 7 g de monohidrato de ácido (+)-canforlobeta-sulfónico. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 16 horas y se obtienen 5,6 g de agujas blanca de las que se libera la base con solución de hidróxido sódico. Se sacude varias veces la mezcla con éter, se seca la fase etérea sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente. Queda un aceite incoloro (2,8 g) con una rotación óptica  $[\alpha]_D = -72,7^\circ$  (cloroformo).
10. Este se disuelve en 30 cc de n-hexano hirviente. Al cabo de 12 horas a la temperatura del ambiente cristaliza 1,8 g de cristales incoloros con una rotación óptica  $[\alpha]_D = 74,0^\circ$  (cloroformo). Se recogen los cristales en ácido clorhídrico etanólico y se tratan con éter; cristalizan 2,0 g de diclorhidrato de 4-[(3R,5S)-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil]piridina de punto de fusión 244°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 25

25. Se disuelven 1,25 g de [(4R)-5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 12,5 cc de metanol. Se adicionan otros 0,38 g de borohidruro sódico y se deja la mezcla durante una hora más a la temperatura del ambiente. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se extrae tres

- veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo utilizando n-hexano y se filtra. Se obtiene 0,6 g de cristales;  $[\alpha]_{589} = -26^{\circ}$  (cloro -
5. formo,  $c = 3$ ) y 0,7 g de aguas madres;  $[\alpha]_D = -74^{\circ}$  (cloroformo,  $c = 7$ ). Se cristalizan estas aguas madres utilizando hexano y se obtienen 0,65 g de cristales;  $[\alpha]_{589} = -78^{\circ}$  (cloroformo,  $c = 3$ ; punto de fusión  $78^{\circ}$ - $80^{\circ}\text{C}$ ).
10. El producto obtenido es 4-[(3R,5S)-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil]-piridina.
- El material de partida puede prepararse como sigue:
15. Se adicionan 34,5 g de ácido (-)-tartárico a una solución de 57,5 g de 4-(5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolin-4-il)-piridina racémica en 920 cc de acetato de etilo y se hierve la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos. Se enfria la mezcla, se cristaliza a temperatura de baño de hielo y se filtra. Se lavan los cristales obtenidos
20. con una pequeña cantidad de acetato de etilo frío, se secan y disuelven en 500 cc de agua. Luego se adiciona una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta pH 8 y se deja que cristalice la base liberada. Se separan por filtración los cristales obtenidos y se lavan con
25. agua. A continuación se disuelven los cristales en cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 21 g de substancia de  $[\alpha]_D = -66^{\circ}$  ( $c = 4$  en cloroforme). Se tratan las aguas madres (32,5 g) con 325 cc de ácido

- acético glacial y 13 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta bajo reflujo durante una noche. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se alcaliniza con bicarbonato sódico. Se extrae la
5. mezcla tres veces con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo [31,5 g;  $[\alpha]_D = 0^\circ$ ,  $c = 5$  en cloroformo] en 500 cc de acetato de etilo, se adicionan 19 g de ácido (-)-tartárico y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se deja que cristalice. Se disuelven en agua los cristales filtrados, se ajustan a pH 8 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se deja que cristalice. Los cristales filtrados se recogen en cloruro de metileno,
10. se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 10 g de substancia con  $[\alpha]_D = -67^\circ$  ( $c = 8$  en cloroformo). Los cristales [21 g;  $[\alpha]_D = -66^\circ$ ; 10 g;  $[\alpha]_D = -67^\circ$ ] se combinan y se tratan con éter. Se separan por filtración los cristales precipitados: 8,5 g;  $[\alpha]_D = -20^\circ$  ( $c = 2$  en cloroformo) y se evaporan las aguas madres: 21,5 g de cristales con  $[\alpha]_D = -90^\circ$ ,  $c = 5$  en cloroformo. Se tratan de nuevo estos cristales con éter y se separan por filtración los cristales precipitados: 3,6 g;  $[\alpha]_D = -40^\circ$ ,  $c = 5$  en cloroformo. Las aguas madres evaporadas producen 17 g de cristales con  $[\alpha]_D = -101^\circ$ ,  $c = 7$  en cloroformo. Tres cristalizaciones adicionales de las aguas madres producen 7,3 g de 4-[4R-(5,5-dimetil-2-fenil-1-piperidin-4-il)]-piridina;  $[\alpha]_D = -151^\circ$ ,  $c = 7$  en cloro-
- 15.
- 20.
- 25.

formo; punto de fusión 60°-63°C.

EJEMPLO 26

5. Se disuelven 104 g de 4-[(4R)-2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 1040 cc de metanol. Luego se adicionan 35 g de óxido de platino y se hidrogena la mezcla. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno se separa por filtración el catalizador, se lava con metanol caliente y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se trata el residuo con
10. ácido clorhídrico etéreo, se separan por filtración los cristales y se lavan varias veces con éter. Se cristaliza la mezcla en metanol/éter, se separan por filtración los cristales y se secan bajo presión reducida, lo que da 103 g de sustancia de punto de fusión 209°-211°C. Se
15. disuelve el clorhidrato resultante en agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con cloruro de metileno. Después de secado del extracto y evaporación se obtiene 4-[(3R,5S)-2,2-dimetil-5-(p-metoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina con  $[\alpha]_D = -65,8^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo).
- 20.

El material de partida puede prepararse como sigue :

25. Se disuelven 148 g de 4-[2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina racémica en 280 cc de acetonitrilo y 450 cc de acetato de etilo. Luego se adicionan 150 g de ácido (+)-canfosulfónico y se calienta la mezcla sobre un baño de vapor hasta que se ha disuelto por completo. Luego se enfría la mezcla con un baño de hielo hasta que comienza la cristalización y lue-

- go se deja que cristalice durante 2 horas y media a la temperatura del ambiente. Se separan por filtración los cristales y se lavan con acetato de etilo. Se recogen los cristales en agua, se alcaliniza la solución con carbonato potásico sólido hasta pH 9 y a continuación se deja que cristalice. Se separan por filtración los cristales, se lavan con agua y se recogen en cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 21,2 g de cristales con  $[\alpha]_D = -152^\circ$  (c = 5 en cloroformo). El compuesto obtenido es 4-[(4R)-2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina.
- 5.
- 10.

- Se evaporan las aguas madres de la separación enantiomérica bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se alcaliniza con carbonato potásico. Se deja que cristalice la mezcla, se separan por filtración los cristales, se lavan con agua y se disuelven en cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 119 g de cristales que se hierven durante una noche bajo reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno en 1190 cc de una solución de hidróxido potásico etanólico al 6%. Se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con 1 litro de agua y se deja que cristalice. Se separan por filtración los cristales, se lavan con agua, se disuelven en 1 litro de cloruro de metileno, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 117 g de racemato  $[\alpha]_D = 0^\circ$  (c = 4 en cloroformo) que puede utilizarse para la separación de
- 15.
- 20.
- 25.

racematos.

EJEMPLO 27

- Se disuelven 27,8 g de 4-[(R)-5,5-dimetil-2-(2,4-xilil)-1-pirrolin-4-il]-piridina en 278 cc de metanol. Se adiciona 10 g de carbón activo y 10 g de óxido de platino y se hidrogena la mezcla. Después de la absorción de la cantidad requerida de hidrógeno se filtra la mezcla, se lava bien con metanol caliente y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 27 g de sustancia que se trata con ácido clorhídrico estereo. Se separan los cristales por filtración bajo succión, se lavan con éter y se recristalizan en metanol/éter. Se obtienen 24 g de clorhidrato de punto de fusión 210<sup>o</sup>-214<sup>o</sup> C. Se disuelve este clorhidrato en agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El material amorfo resultante tiene  $[\alpha]_D = 77,8^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo). Este compuesto es la 4-[3R,5S)-2,2-dimetil-5-(2,4-xilil)-3-pirrolidinil]-piridina.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se disuelven bajo reflujo en 17 cc de metanol 16,7 g de 4-[5,5-dimetil-2-(2,4-xilil)-1-pirrolin-4-il]-piridina racémica y 9 g de ácido (-)-tartárico. Se deja enfriar la mezcla a la temperatura del ambiente y que cristalice durante 2 horas. Se separan por filtración los cristales bajo succión y se disuelven en agua. Se alcaliniza la solución con bicarbonato sódico, se extrae
- 25.

- tres veces con 100 cc de cloruro de metileno cada vez, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 4,8 g de sustancia con una rotación de  $[\alpha]_D = -127^\circ$  (c = 4 en cloroformo).
5. Se disuelve bajo reflujo en 48 cc de etanol la cantidad precedente de sustancia y 2,6 g de ácido (-)-tartárico. Se deja que se enfríe la solución hasta la temperatura del ambiente y que cristalice durante 2 horas. Se separan por filtración los cristales y se disuelven en agua y se alcaliniza la solución resultante con bicarbonato sódico. Se extrae la mezcla tres veces con 25 cc de cloruro de metileno cada vez, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 2,5 g de 4-[(R)-5,5-dimetil-2-(2,4-xilil)-1-pirrolin-4-il]-piridina con  $[\alpha]_D = -172^\circ$  (c = 7 en cloroformo) y un punto de fusión de 50°-51°C. El clorhidrato se prepara mediante tratamiento con ácido clorhídrico etéreo; punto de fusión 235°-239°C (en metanol/éter);  $[\alpha]_D = -156^\circ$  (c = 1 en agua). Se disuelven en agua las aguas madres de la separación enantiomérica, se alcalinizan con bicarbonato sódico y se extraen tres veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 14 g de racemato con  $[\alpha]_D = 0^\circ$  (c = 8 en cloroformo). Este racemato puede utilizarse en la separación de racematos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

#### EJEMPLO 28

Se disuelven, al tiempo que se enfría (5°-10°C) 20 g de 4-(cis-2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina (racemato) en ácido nítrico concentrado y se tra-

- ta lentamente con 50 cc de ácido sulfúrico concentrado y enfriado. Luego se agita la mezcla durante 1 hora más a 10<sup>o</sup>-15<sup>o</sup>C y se vierte sobre hielo. Se ajusta la mezcla hasta pH 8-9 con hidróxido sódico 3-N al tiempo que se enfria y se extrae a fondo con cloruro de metileno. Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad en vacío de chorro de agua. Se obtienen 21 g de una mezcla de pirrolidinas con sustituyentes de para-nitrofenilo y meta-nitrofenilo.
5. Se disuelve esta mezcla en 400 cc de etanol caliente. Después de la adición de 25 cc de ácido clorhídrico concentrado y un poco de éter cristalizan 14 g de una mezcla de diclorhidratos (meta-nitrofenilo: para-nitrofenilo = 8:2). (Para la ulterior elaboración final de las aguas madres véase más adelante). De los 14 g anteriores se obtienen mediante cristalización fraccionada en etanol 7 g de diclorhidrato de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(m-nitrofenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) de punto de fusión 229<sup>o</sup>-232<sup>o</sup>C (descomposición). Se evaporan las aguas madres de
10. la primera cristalización hasta sequedad en un vacío de chorro de agua y se recogen en 2-propanol. Después de la adición de éter cristalizan 6 g de diclorhidrato de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(p-nitrofenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) de punto de fusión 195<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición).
15. Se evaporan las aguas madres de la primera cristalización hasta sequedad en un vacío de chorro de agua y se recogen en 2-propanol. Después de la adición de éter cristalizan 6 g de diclorhidrato de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(p-nitrofenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) de punto de fusión 195<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición).
20. Se evaporan las aguas madres de la primera cristalización hasta sequedad en un vacío de chorro de agua y se recogen en 2-propanol. Después de la adición de éter cristalizan 6 g de diclorhidrato de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(p-nitrofenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) de punto de fusión 195<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición).
25. Se evaporan las aguas madres de la primera cristalización hasta sequedad en un vacío de chorro de agua y se recogen en 2-propanol. Después de la adición de éter cristalizan 6 g de diclorhidrato de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(p-nitrofenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) de punto de fusión 195<sup>o</sup>-205<sup>o</sup>C (descomposición).

#### EJEMPLO 29

Se disuelven, con enfriamiento (5<sup>o</sup>-10<sup>o</sup>C), 36 g de 4-[cis-2,2-dimetil-5-(4-metoxifenil)-3-pirrolidinil]-piridina (racemato) en 60 cc de ácido nítrico con-

- centrado y se trata lentamente con 60 cc de ácido sulfúrico concentrado y enfriado. Se agita la mezcla durante 1 hora más a 10<sup>o</sup>-15<sup>o</sup>C y se vierte sobre hielo. Se ajusta la mezcla a pH 8-9 con hidróxido sódico 3-N al tiempo que se enfría y se extrae a fondo con éter. Se secan los extractos combinados sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad en un vacío de chorro de agua. Se recoge el residuo en metanol caliente. Después de la adición de 45 cc de ácido clorhídrico concentrado y un poco de éter cristalizan 15 g de diclorhidrato de 4-[cis-5-(4-metoxi-3-nitrofenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina que funde a 233<sup>o</sup>C después de recristalización en metanol.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 30

- Se disuelven 140,2 g de 4-[2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-1-pirrolin-4-il]-piridina en 1,5 litros de metanol y se hidrogena con un catalizador obtenido mediante la hidrogenación de óxido de platino en metanol. Después de la absorción de 9750 cc de hidrógeno se adicionan 30 cc de ácido acético glacial. Se hidrogena adicionalmente la mezcla hasta que se absorbe un total de 1,3 litros de hidrógeno, luego se trata de nuevo con 30 cc de ácido acético glacial, se filtra y se evapora a 50<sup>o</sup>/100 Torr. Se disuelve en residuo en 500 cc de agua y se sacude cinco veces con 100 cc de éter cada vez. Se descartan las fases etéreas. Se alcaliniza la solución acuosa mediante la adición de 250 cc de amoníaco concentrado y luego se sacude tres veces con 250 cc de cloruro de metileno cada vez. Se lavan las fases combinadas de cloruro de metileno con 500 cc de agua y luego se sacuden
- 15.
- 20.
- 25.

- con 340 cc de ácido clorhídrico 3-N. Se sacude la fase acuosa con 300 cc de cloruro de metileno y luego se concentra bajo presión reducida hasta cristalización (unos 250 g de masa de cristal/líquido). Se adicionan 100 cc
5. de agua y se efectúa la disolución con calentamiento. Se trata la mezcla con 350 cc de acetona hasta que comienza la turbidez y luego se mantiene durante una noche en un refrigerador. Se filtra la mezcla y se lava con una mezcla de acetona y agua (2:1) enfriada por hielo. Se disuelve de nuevo el cristalizado en 150 cc de agua mediante calentamiento y, después de la adición de 350 cc de acetona, cristaliza en un refrigerador. Se filtra la mezcla y se secan los cristales durante 5 horas a 60°C/12 Torr, con lo que se obtienen 150 g de diclorhidrato de
10. 4-[5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina trihidrato.
- 15.

#### EJEMPLO 31

- Se trata una solución de 3,4 g de 4-[trans-5-etil-2-(p-metoxifenil)-1-pirrolin-4-il]-piridina en 40 cc de
20. etanol absoluto con 2 g de borohidruro sódico y se agita en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. El disolvente se separa por evaporación bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua y se vuelve fuertemente alcalino con solución acuosa de hidróxido. Se extrae la solución acuosa con éter y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida.
25. Se obtiene la 4-[2beta-etil-5alfa-(p-metoxifenil)-3alfa-pirrolidinil]-piridina, que después de cristalización en etanol/n-hexano funde a 231°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se disuelven 30 g de 4-nitro-3-(p-metoxifenil)-caprofenona en una mezcla de 200 cc de etanol y 120 cc de ácido fórmico. En el curso de 6 horas se trata esta solución con agitación y en porciones con 26 g de polvo de zinc al tiempo que se mantiene la temperatura reaccional a 35°C. Se filtra la mezcla reaccional y se evapora a fondo el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en 300 cc de agua, se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso diluido y se extrae con cloruro de metileno. A continuación se ajusta el pH a 2 con solución de hidróxido sódico acuosa 3-n y se extrae de nuevo con cloruro de metileno hasta pH 5. Se reúnen las fases orgánicas de los extremos de las soluciones con pH 3 a pH 5 y se lavan primero con solución acuosa de hidróxido sódico diluida, luego con agua y se secan sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida queda un aceite que se recoge con un poco de acetona. De la solución acetónica cristaliza a -18°C el 1'-óxido de trans-4-[2'-(p-metoxifenil)-5'-etil-1'-pirrolin-4'-il]piridina y se separa mediante filtración. Se reúne el filtrado con el aceite obtenido de las extracciones de cloruro de metileno de las soluciones acuosas a pH 6 hasta pH 9, se separa el disolvente por evaporación bajo presión reducida y se somete el residuo a destilación fraccionada a 194°C y 0,005 Torr. La destilación da 4-[trans-5-etil-2-(p-metoxifenil)-1-pirrolin-4-il]piridina en forma de un aceite que se recoge en ciclohexano. El producto cristaliza a partir de esta solución y luego ofrece un punto de fusión de 81°C.

Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos típicos que contienen los derivados de pirrolidina proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

5. Se preparan pastillas que contienen los ingredientes siguientes:

	diclorhidrato de 4-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina	130,0 mg
	Manitol	100,0 mg
10.	Almidón de maíz	145,0 mg
	Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	Talco	9,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		400,0 mg

15. Se mezcla el ingrediente activo (derivado de pirrolidina) con el manitol y una porción del almidón de maíz y se tamiza. Esta mezcla en polvo se granula en forma usual con la polivinilpirrolidona, se disuelve en un disolvente apropiado y se seca. Se adicionan los ingredientes restantes y se comprime la mezcla para formar pastillas de tamaño apropiado.

20.

EJEMPLO B

25. Se prepara una solución para inyección disolviendo 129 g de diclorhidrato de 4-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piririna en 1 litro de agua para inyección. La solución se libera de fibras por filtración al tiempo que se gasea con nitrógeno y se envasa en ampollas de 1 cm<sup>3</sup>, gaseándose de nuevo con nitrógeno. Las ampollas cerradas se esterilizan en una autoclave de vapor

a 120°C durante 20 minutos.

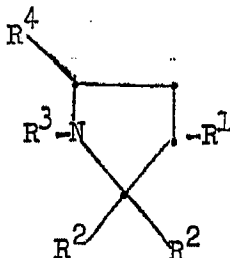
EJEMPLO C

5. Se prepara una solución iso-osmótica (isocrioscópica) (depresión del punto de congelación  $t = -0,156^{\circ}$ ) disolviendo 32,25 g de diclorhidrato de 4-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina y 1,768 g de cloruro sódico en agua hasta 1 litro (pH 2,8-3,1). La solución se libera de fibras por filtración al tiempo que se gasea con nitrógeno y se envasa en ampollas de 1 cm<sup>3</sup>, de nuevo al tiempo que se gasea con nitrógeno. Las ampollas cerradas se esterilizan en una autoclave de vapor a 120°C durante 20 minutos.

REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas números 2231/75 del 21 de Febrero de 1975 y 16405/75 de 18 de diciembre de 1975.

20. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados pirrolidínicos, de la fórmula general

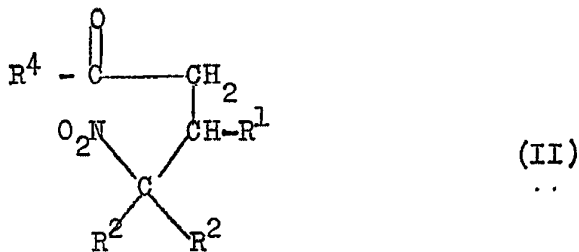


25. en la que
- R<sup>1</sup> representa un grupo de piridilo,
  - R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior o bencilo

5. y  
R<sup>4</sup> representa un grupo de fenilo que puede comportar uno o mas substituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro y amino,

10. y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende en una primera fase, ciclizar por reducción un compuesto de la fórmula general



15.

en la que

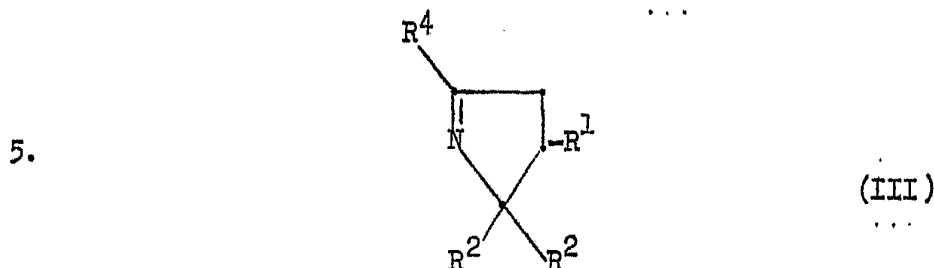
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado, con la salvedad de que un grupo amínico que puede estar presente en el grupo fenílico designado con R<sup>4</sup> está protegido,

20.

introducir posteriormente, si se desea, un grupo de alquilo inferior o el grupo bencilico en un compuesto así obtenido de la fórmula I, en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, disociar el grupo protector presenta en cualquier grupo amínico protegido que pueda estar presente, nitrar, si se desea, el grupo fenílico designado con R<sup>4</sup>, convertir, si se desea, una base obtenida en una sal de adición de ácido, separar, si se desea, una mezcla de isómeros cis y trans que puede obtenerse e isomerizar,

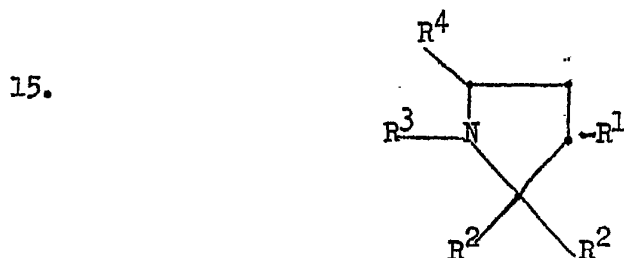
25.

si se desea, el isómero indeseado a través de un compuesto intermediario de la fórmula III



y dissociar, si se desea, un racemato obtenido en los enantiómeros ópticos.

10. 2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una variante de su realización la reducción se verifica sobre un compuesto de la fórmula general



en donde

20. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1, siguiéndose, si se desea, las etapas operacionales descritas en dicha reivindicación.

25. 3.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque, en otra variante de su realización, la reducción se efectúa sobre un N-óxido de un compuesto de la fórmula III, según se describe en la reivindicación 2, siguiéndose, si se desea, las eta-

pas operacionales descritas en la reivindicación 1.

5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utiliza selectivamente como material de partida de la fórmula II o de la fórmula III o su N-óxido respectivo, compuestos en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico que puede comportar uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior y amino para obtener un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido respectiva en donde  $R^4$  tiene el significado dado en esta reivindicación.

15. 5.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, también selectivamente, se utilizan como material de partida compuestos según las fórmulas indicadas, en donde  $R^1$  representa el grupo 4-piridílico.

20. 6.- Un procedimiento, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque asimismo selectivamente, se utilizan como material de partida compuestos de las fórmulas indicadas en donde ambos sustituyentes  $R^2$  representan un grupo metílico.

25. 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 inclusive, caracterizado porque, también selectivamente, se utilizan como material de partida compuestos de las fórmulas indicadas en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico que puede estar substituído por cloro o metoxilo.

- 8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, inclusives, caracte-

5. terizado porque en una forma preferente de realización, se constituye un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido respectiva, en donde  $R^1$  representa el grupo 4-piridílico, ambos substituyentes  $R^2$  representan un grupo metílico,  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^4$  representa un grupo fenílico que puede estar substituido por cloro o metoxilo.
- 9.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusives, caracterizado porque en una forma especial de realización, se constituye la 4-(2,2-dimetil-5-fenil-3-pirrolidinil)-piridina o una sal de adición de ácido respectiva, así como la forma cis del citado compuesto o una sal de adición de ácido respectiva.
10. 10.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 inclusives, caracterizado porque en otra forma especial de realización, se constituye la 4-[5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-pirrolidinil]-piridina o una sal de adición de ácido respectiva, así como la forma cis del compuesto citado o una sal de adición de ácido respectiva.
15. 11.- Un procedimiento para la preparación de derivados pirrolidínicos.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 56 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 25.

Madrid, a 20 Febrero 1976

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA