

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de ^{(19) ES} ⁽¹¹⁾ ^{(10) A1}
con los datos que figuran en ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾
ante descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO 475.643
FECHA DE PRESENTACION

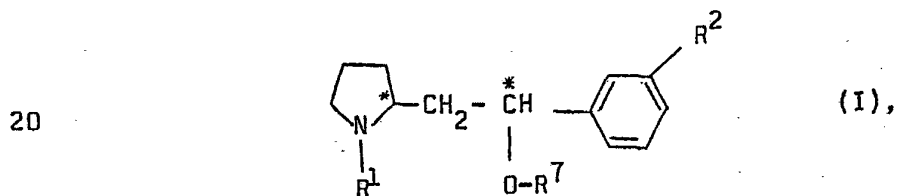
PATENTE DE INVENCION

⁽²⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽²¹⁾ NUMERO 78.625	⁽²²⁾ FECHA 2 Diciembre 1977	⁽²³⁾ PAIS Luxemburgo
⁽¹⁷⁾ FECHA DE PUBLICIDAD	⁽³¹⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	⁽⁴²⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
⁽⁵⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparación de pirrolidinas sustituidas"		
⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (ES) BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (Alemania)		
⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES) Dr. Klaus Eistetter y Dr. Hans-Peter Kley		
⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)		
⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE Carlos Fernández Candelas		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de pirrolidinas sustituidas.

Por R. B. Herbert y otros (J. C. S. Chem. Comm. 1976, 450-451) se describen 2-fenacil-pirrolidinas como -
 5 productos intermedios para alcaloides del tipo de septi-
 cina. A partir de las memorias de publicación alemanas -
 DT-OS 24 17 782 y DT-OS 24 18 480 se conocen 1-(aril-fe-
 nil sustituido)-2-pirrolidin-2-il-etanonas y -etanolos, que
 han de ser utilizados como agentes anticoagulantes. Las -
 10 propiedades de determinados pirrolidin-2-il-etanonas y
 -etanolos en calidad de inhibidores de la aglomeración de
 plaquetas sanguíneas fueron investigadas por J. M. Grisar
 y otros. [J. Med. Chem. 19(1976) 1195-1201]. Se ha encon-
 trado ahora que 1-fenil-2-pirrolidin-2-il-etanolos susti-
 15 tuídos en posición 3 del grupo fenilo con sustituyentes
 especiales así como sus ésteres y éteres tienen propieda-
 des inesperadas y ventajosas.

Son objeto del invento la preparación de pirro-
 lidinas sustituidas de la fórmula general I



en donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo -
 con 1 a 7 átomos de carbono; y

R^2 significa un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un gru-

po alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y

R^7 significa un átomo de hidrogeno, un grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo tetrahidropiraniolo y sus sales por adición de ácido.

Como grupos alcoholo entran en consideración - radicales alcoholo de cadena recta o ramificados. Radicales alcoholo de cadena recta con 1 a 7 átomos de carbono son, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-butilo y n-heptilo, de los cuales se prefieren los que tienen 1 a 3, especialmente 1 átomo(s) de carbono. Radicales alcoholo ramificados con 3 a 7 átomos de carbono son, entre otros, los radicales isopropilo, sec-butilo, ter-butilo, ter-pentilo y 2-metilpentilo, de los cuales se prefieren los que tienen 3 y 4 átomos de carbono. Como radicales alcoholo de grupos alcoxi entran en consideración radicales alcoholo tanto de cadena recta como ramificados.

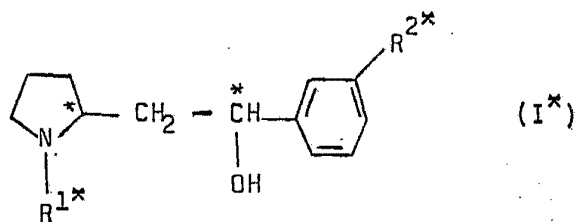
Como grupos acilo entran en consideración los que se derivan de ácidos carboxílicos usualmente utilizados en la química gelénica. Por ejemplo, se mencionarán grupos alcancóilo con 1 a 11, preferiblemente 2 a 7, átomos de carbono, tales como los grupos heptancóilo, caproílo, pivalcoílo, butirilo, isobutirilo o propionilo, especialmente el grupo acetilo.

Como sales entran en consideración todas las sales por adición de ácido. Se mencionarán especialmente las sales farmacológicamente compatibles de los ácidos -

orgánicos e inorgánicos usualmente utilizados en la galé
 nica. Sales farmacológicamente incompatibles son trans -
 formadas en sales farmacológicamente compatibles median-
 te procedimientos conocidos para el experto. Como tales
 5 se mencionarán, por ejemplo, sales por adición de ácido
 solubles en agua o insolubles en agua, tales como clorhi-
 drato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato, sulfato,
 acetato, citrato, gluconato, benzoato, hibenzato [2-
 (4-hidroxibenzoil)-benzoato], fendizoato (2-[2'-hidro-
 10 xi-4-bifenilil)-carbonil]-benzoato), propionato, butira-
 to, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato,
 succinato, oxalato, tartrato, emsonato (4,4'-diaminoetil-
 ben-2,2'-disulfonato), embonato [1,1'-metilen-bis-(3-hi-
 droxi-2-naftoato)], metembonato [4,4'-metilen-bis-(3-me-
 15 toxi-2-naftoato)], estearato, tosilato (para-toluenosul-
 fonato), 2-hidroxi-3-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato, me-
 silato (metanosulfonato).

Una forma de realización del invento la consti-
 tuyen pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I^x

20

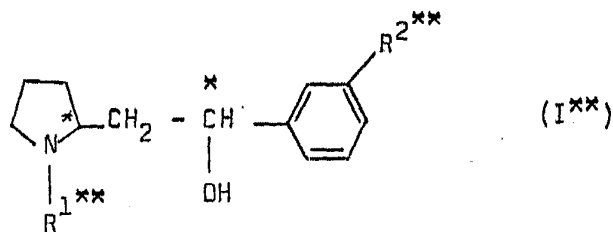


en donde

R^{1x} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
 con 1 a 3 átomos de carbono y

R^{2*} significa un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi,
y sus sales por adición de ácido.

Una forma de realización preferida del invento
5 la constituyen pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I^{**}



en donde

R^{1**} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y
10 R^{2**} significa un grupo metilo o un grupo metoxi y sus sales por adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Como representantes de los compuestos obtenidos según el invento, se mencionarán a modo de ejemplo:

- 1-(3-clorofenil)-2-pirrolidin-2-il-etanol;
15 1-(3-isopropoxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etanol;
1-(3-etilfenil)-2-(1-etilpirrolidin-2-il)-etanol;
1-(3-hidroxifenil)-2-(1-isopropilpirrolidin-2-il)-etanol;
1-(3-n-butoxifenil)-2-(1-n-heptilpirrolidin-2-il)-etanol;
1-(3-ter-butilfenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etanol;
20 1-(3-etoxifenil)-2-(1-n-hexilpirrolidin-2-il)-etanol;
1-(3-clorofenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etanol;
Ester $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilico $\sqrt{7}$ de ácido heptanoico;
Ester $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilico

co]de ácido isobutírico;

Ester [1-(3-metoxifenil)-2-(1-isopropil-2-il)-etílico]de ácido propiónico;

2-[1-(3-metoxifenil)-2-(1-isobutilpirrolidin-2-il)-etoxi]-
5 tetrahidropirano;

2-[2-isopropoxi-2-(3-metoxifenil)-etil]-1-metilpirrolidina;

2-[2-hexiloxi-2-(3-metoxifenil)-etil]-1-metilpirrolidina;

preferiblemente

1-(3-metoxifenil)-2-pirrolidin-2-il-etanol;

10 2-(1-metilpirrolidin-2-il)-1-(meta-tolil)-etanol;

1-(3-metoxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etanol;

y sus sales por adición de ácido.

Las pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I o de las formas de realización I^{*} y I^{**} poseen en los
15 átomos de carbono caracterizados con (*) en cada caso un centro de quiralidad. El invento abarca, por consiguiente, tanto los diastereoisómeros, los racematos y los enantiómeros - como también sus mezclas. Para la designación de la configuración de los estereoisómeros se sigue, por lo general, la regla de R.S. Cahn, C.K. Ingold y V. Prelog [véase Angew. Chem.
20 78 (1966)413 o IUPAC Tentative rules for the nomenclature of organic Chemistry, Sect. E. Fundamental Stereochemistry, J. org. Chem. 35(1970)2849 o Chemical Abstracts stereochemical nomenclature of organic substances in the ninth collective
25 tive period (1972-1976), J. Chem. Inf. Comput. Sci. 15(1975)67.

Las pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I o de las formas de realización I^{*} y I^{**} y las sales por adición de ácido farmacológica, es decir biológicamente, compatibles poseen valiosas propiedades, que los hacen
30 industrialmente aprovechables. Desarrollan un intenso -

efecto analgésico. Además, se caracterizan por una pequeña toxicidad junto con ausencia de efectos secundarios indeseables. Como otra ventaja de los compuestos según el invento hay que considerar el hecho de que no poseen ni dependencia (hábito) ni ningún desarrollo de tolerancia (acomodación).

La excelente y específica actividad de las piperolidinas sustituidas hace posible su empleo tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, siendo utilizados en forma de medicamentos para la profilaxis de afecciones y especialmente para el tratamiento de síntomas que ya hayan aparecido.

Como indicaciones para el sector medicinal humano se mencionarán, por ejemplo, en el caso de hombres, mujeres o niños, estados dolorosos agudos o crónicos de diversas etiologías, por ejemplo dolores post-operativos, dolores en el caso de heridas, corrosiones o quemaduras, dolores espásticos (por ejemplo en el caso de cólicos) en la región de las vías biliares o urinarias, dolores crónicos en el caso de enfermedades óseas y articulares, y en el caso de neuralgias, dolores en el caso de intervenciones diagnósticas y terapéuticas y después de partos.

En el sector medicinal veterinario entran como indicaciones estados dolorosos similares. Por ejemplo son tratados animales superiores, tales como animales útiles y animales domésticos.

Los medicamentos son preparados según modos de procedimiento en sí conocidos. Como medicamentos se em -

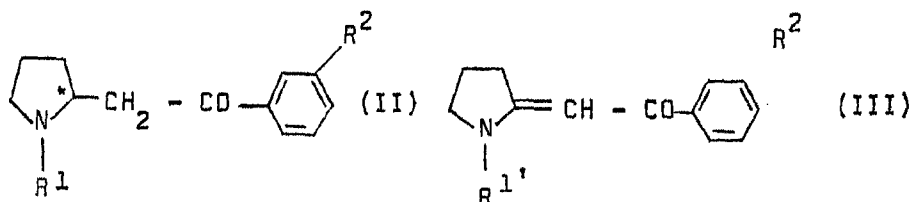
plean los compuestos que pueden prepararse según el invento o bien como tales o bien preferiblemente en combina -
ción con sustancias excipientes farmacéuticas apropiadas.
Si los preparados farmacéuticos, además de los compuestos
5 que pueden prepararse según el invento, contienen sustan -
cias excipientes farmacéuticas, el contenido de sustan -
cia activa de estas mezclas es de 0,5 a 95, preferible -
mente 15 a 75, por ciento en peso de la mezcla total. Los
medicamentos son formulados, por ejemplo, en dosis apror -
piadas para la administración por vía oral, rectal o pa -
10 renteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea).

Los preparados farmacéuticos consisten preferi -
blemente en las sustancias activas que pueden prepararse
de acuerdo con el invento y excipientes medicamentosos no
15 tóxicos, farmacéuticamente compatibles, que entran en -
utilización como adiciones o agentes diluyentes en forma
sólida, semisólida o líquida o como agentes de envoltura,
por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento
de tabletas, de una bolsa o de otro receptáculo, para el
20 componente terapéuticamente activo. Una sustancia exci -
piente puede servir por ejemplo como inductora para la
absorción o recogida de medicamentos por el cuerpo, como
agentes auxiliares de formulación, como agentes edulco -
rantes, como agentes correctores del sabor, como coloran -
25 tes o como agentes de conservación.

Además de los nuevos compuestos que pueden pre -
pararse según el invento, los preparados farmacéuticos

pueden contener también uno o varios componentes farmacológicamente activos tomados de otros grupos de medicamentos. A modo de ejemplo se mencionarán antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos, por ejemplo Fenilbutazona, Buma-
 5 dizona, Fenacetina, Indometacina, Lonazolac; agentes hipnóticos tales como barbituratos, por ejemplo Hexobarbital, -
 Vinilbarbital; estimulantes tales como cafeína; sedantes -
 tales como Meprobramato y benzodiazepinas, por ejemplo -
 Diazepam, Oxazepam, Clordiazepóxido; agentes espasmolíti-
 10 cos, tales como papaverina; vitaminas tales como vitamina
 B₁, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, por ejemplo -
 clorhidrato de cloruro de vitamina B₁, clorhidrato de vita-
 mina B₆, cianocobalamina.

El procedimiento para la preparación de las pi-
 15 rrolidinas sustituidas de la fórmula general I o de las -
 formas de realización I^{*} y I^{**} así como las sales por adic-
 ción de ácido, está caracterizado porque se reduce una ce-
 tona de la fórmula general II ó III



20 en donde

R¹ y R² tienen los significados arriba mencionados y -
 R¹ significa un grupo alcohol con 1 a 7 átomos de car-
 bono, o su sal por adición de ácido, y eventualmente a

continuación se acila o esterifica y/o se transforman una en otra la base libre obtenida o su sal por adición de ácido.

La reducción de las cetonas de las fórmulas generales II y III se efectúa de acuerdo con procedimiento en sí conocidos para el experto. Si se emplean compuestos de partida III, la reducción se puede llevar a cabo en una o en dos etapas. A causa de la más fácil realización de los ensayos y de los más favorables rendimientos, el procedimiento de dos etapas es preferido frente al de una sola etapa.

Agentes reductores apropiados para la reducción del grupo ceto en los compuestos de partida II son, por ejemplo, hidruros metálicos complejos reductores tales como hidruro de aluminio y litio en éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano, o hidruro-borato sódico en alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y sus mezclas entre sí así como con agua. Se prefiere llevar a cabo la reducción con hidruro-borato sódico. La reacción se efectúa a temperaturas entre 0 y 80°C con tiempos de reacción de desde 10 minutos a 6 horas. Convenientemente la reacción se lleva a cabo a temperaturas alrededor de 0°C en disolventes apropiados mediante adición en porciones del agente reductor, subiendo la temperatura de la solución gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de total conversión, las mezclas de reacción son tratadas de modo usual mediante tratamiento con agua. La reducción se efectúa alternativamente con hidrógeno en

presencia de catalizadores, tales como níquel Raney, platino, platino sobre carbón activo, etc., a 0 hasta 80°C y a presiones de 1-500 atmósferas.

En el caso de realizarse en dos etapas la reacción, la reducción de los compuestos de partida III se efectúa primeramente para formar los compuestos II, empleándose como agentes reductores, por ejemplo, hidruro-aluminato lítico o dihidruro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato sódico. La reacción se efectúa en los disolventes usuales, tales como éteres, por ejemplo dietiléter, tetrahydrofurano o hidrocarburos, por ejemplo benceno, tolueno, a -20 hasta 60°C, preferentemente entre 0°C y la temperatura ambiente, con tiempos de reacción de desde 10 minutos hasta 10 horas. Se prefiere la realización de la reacción en tetrahydrofurano a temperaturas alrededor de 0°C con adición en porciones de hidruro de aluminio y litio, estando terminada la reacción en general después de una media hora. Luego, la reducción adicional de los compuestos II obtenidos se realiza según el procedimiento que se ha descrito precedentemente.

En el caso de realizar en una sola etapa la reacción, la reducción de los compuestos de partida III con hidruro de aluminio y litio o con dihidruro-bis-(2-etoxietoxi)-aluminato sódico se efectúa en éteres, tales como dietiléter, tetrahydrofurano, o con borohidruro de sodio en alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, o mezclas de alcohol y agua a temperaturas de 20°C

hasta la temperatura de ebullición del disolvente, siendo empleado en exceso el agente reductor. Los tiempos de reacción son de 1 a 48 horas.

5 Una acilación del grupo hidroxilo que eventualmente sigue a continuación, se realiza según métodos conocidos para el técnico en la materia, por ejemplo por reacción con los correspondientes anhídridos o halogenuros de ácidos, eventualmente en presencia de un aceptador de protones, por ejemplo un carbonato de metal alcalino
10 o una amina terciaria, tal como piridina, trietilamina. La reacción se puede realizar también en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, ciclohexano, dietiléter o cloruro de metileno.

15 La eterificación que, eventualmente, sigue a continuación se efectúa por ejemplo por reacción con halogenuros de alcohol, por ejemplo yoduros de alcohol, en disolventes inertes, por ejemplo dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidróxido de potasio o hidruro de sodio.
20 Se obtiene tetrahidropiranyléter mediante reacción con dihidropirano catalizando con un ácido, por ejemplo en presencia de ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico.

25 Se obtienen sales por adición de ácido mediante disolución de la base libre en un disolvente apropiado, por ejemplo acetona, agua, un alcohol alifático de

bajo peso molecular (etanol, isopropanol), que contiene el ácido deseado, o al que se añade seguidamente el ácido deseado. Las sales son recuperadas por filtración, - precipitación con un agente no disolvente para la sal -
5 por adición o mediante evaporación del disolvente.

Las sales obtenidas, por ejemplo los clorhidratos, pueden ser transformadas por neutralización con hidróxido de sodio o potasio acuoso en la base libre, - que luego es recuperada mediante extracción con disol -
10 ventos con un disolvente no miscible con agua, apropiado, tal como cloroformo, diclorometano, dietiléter, benceno, tolueno, ciclohexano, etc. Las bases libres pueden también ser recuperadas según modos de procedimiento conocidos por neutralización de una sal por adición
15 de ácido con metilato sódico en metanol y aislamiento de la base.

Los diastereoisómeros y racematos son desdoblados según modos de procedimiento usuales. El desdoblamiento de los diastereoisómeros se efectúa, por ejemplo, en base de sus diversas propiedades físico-químicas
20 tales como punto de fusión, solubilidad; el desdoblamiento de los racematos en los isómeros ópticamente activos se efectúa con ayuda de agentes de desdoblamiento - ópticamente activos, por ejemplo ácidos ópticamente ac-

tivos, tales como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido camfosulfónico, ácido desoxicólico.

Se pueden desdoblar mezclas racémicas en los isómeros ópticos también mediante cromatografía a través de agentes de sorción ópticamente activos.

Las etanonas de la fórmula general II, a emplear como compuestos de partida, son obtenidas según procedimientos en sí conocidos. Por ejemplo etanonas II, en las cuales R^1 significa un átomo de hidrógeno, se preparan por condensación de pirrolina-1 con correspondientes acetofenonas sustituidas en posición 3 y carbonato de metilmagnesio según el procedimiento descrito por J. M. Grisar y otros [Synthesis 1974, 284; J. Med. Chem. 19(1976) 1195]; aquéllas son transformadas mediante alcoholación en N en etanonas II, en las cuales R^1 significa un grupo alcohilo con 1 a 7 átomos de carbono. La alcoholación en N se efectúa con agentes de alcoholación conocidos para el experto, tales como halogenuros de alcohilo; por ejemplo yoduro de etilo, alcohilsulfonatos, por ejemplo tosylato de metilo, alcohilsulfatos; por ejemplo sulfato de dimetilo, en disolventes inertes, tales como por ejemplo cetonas, por ejemplo acetona, etilmetilcetona, alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, o sin disolventes, con adición de una base auxiliar, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina, trietilamina.

Los compuestos de partida de la fórmula general III pueden ser preparados de acuerdo con diferentes pro-

arriba indicados; disolventes preferidos en el caso de la preparación de pirrolidinas IV, en las cuales D significa el grupo $-NR^5(R^6)$, son disolventes inertes, tales como benceno y éteres por ejemplo dietiléter.

5 La preparación de las sales VI se efectúa, por analogía al método de H. Brederack y otros [Chem. Ber. 97(1964)3081], por reacción de las correspondientes 2-pirrolidinonas sustituidas en N correspondientes con agentes de alcoholación, tales como sulfato de dietilo, yoduro de metilo, preferiblemente sulfato de dimetilo, en disolventes inertes a la temperatura ambiente hasta 120°C, preferiblemente sin disolvente, a temperaturas alrededor de 80°C y subsiguiente reacción con aminas $HNR^5(R^6)$, en las cuales R^5 y R^6 tienen los significados arriba indicados, o por reacción de las correspondientes pirrolidinas sustituidas en N con cloruros de ácidos inorgánicos, tales como óxitricloruro de fósforo, fosgeno, y subsiguiente reacción con aminas $HNR^5(R^6)$, en las cuales R^5 y R^6 tienen los significados arriba indicados, en disolventes inertes, tales como benceno, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente 20 a 60°C, o sin disolventes a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente 40 a 80°C.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

25 p.f. significa punto de fusión, p.e. significa punto de ebullición, los datos de temperatura se dan en °C (grados centígrados).

EjemplosEJEMPLO 1Metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-1-pirrolinio

A una solución de 6,76 g de dimetilamina en 45
5 ml de benceno se añaden gota a gota con agitación 22,5 g
de metilsulfato de 2-metoxi-1-metil-1-pirrolinio y a con-
tinuación se pone en ebullición a reflujo durante 1 ho -
ra. La fase pesada es separada, extraída dos veces por -
agitación con dietiléter y liberada en vacío de restos -
10 de disolventes. Se obtienen 19,4 g (81,4% de la teoría)
de aceite de color pardo rojo.

EJEMPLO 2Metilsulfato de 1-isopropil-2-metoxi-1-pirrolinio

89,6 g de 1-isopropilpirrolidinona-2 y 88,9 g
15 de sulfato de dimetilo son agitados a 80° durante 3 ho-
ras. La mezcla de reacción se extrae 5 veces, cada vez -
con 50 ml de éter y el aceite de color rojo se seca en -
alto vacío. Se obtienen 167,2 g (94% de la teoría).
Cromatografía en capa delgada: capa de gel de sílice -
20 neutra; agente eluyente cloroformo/metanol 9:1, valor -
R_F 0,30; reactivo de tinción: vapor de yodo.

EJEMPLO 3Metilsulfato de 1-isopropil-2-dimetilamino-1-pirrolinio

161 g de metilsulfato de 1-isopropil-2-metoxi-
 1-pirrolinio son añadidos gota a gota con agita- - -
 ción a una solución de 43,8 g de dimetilamina en 283 ml
 de benceno. A continuación se pone en ebullición a refluj
 5 jo durante 1,5 horas, se separa la fase pesada y se la -
 lava 4 veces cada vez con 50 ml de dietiléter. Después -
 del secado en alto vacío se obtienen 154 g (91% de la -
 teoría) de aceite rojizo.

EJEMPLO 4

10 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-etanona

A una mezcla de 107 g de metilsulfato de 2-di-
 metilamino-1-metil-1-pirrolinio y 45,1 g de 3-metoxiace-
 tofenona se añade gota a gota a 90° con agitación una so-
 lución de 10,35 g de sodio en 225 ml de etanol durante -
 15 una hora, luego se continúa agitando durante 2 horas a -
 esta temperatura y el disolvente se separa ampliamente -
 por destilación en vacío. El residuo enfriado es mezcla-
 do y bien agitado a fondo con 300 ml de agua y 300 ml de
 dietiléter. La fase en éter es recogida, secada sobre -
 20 sulfato de sodio y concentrada. El residuo cristalino es
 recristalizado en cloroformo/ciclohexano.

Rendimiento: 41,8 g de cristales amarillentos de p.f. 92-
 93°.

EJEMPLO 5

25 2-(1-isopropil-2-pirrolidiniliden)-1-(3-metoxifenil)-

etanona.

A una mezcla de 88 g de metilsulfato de 1-isopropil-2-dimetilamino-1-pirrolinio y 42 g de 3-metoxiacetofenona se añade gota a gota a 90° en el espacio de 2 horas una solución de 7,6 g de sodio en 100 ml de etanol. Se continúa agitando durante 4 horas más a esta temperatura, se separa el disolvente por destilación en vacío y se reparte el residuo entre 250 ml de diclorometano y 250 ml de agua. La fase orgánica es recogida, secada sobre sulfato de sodio y concentrada. El aceite remanente es liberado de la 3-metoxiacetofenona en exceso mediante calentamiento en alto vacío. Rendimiento: 42,8 g (59% de la teoría) de aceite de color pardo.

EJEMPLO 6

15 1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-etanona

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 4, a partir de 100 g de 3-metilacetofenona, 238,3 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-1-pirrolinio y una solución de 23 g de sodio en 500 ml de etanol se obtienen 84,7 g (53% de la teoría) del compuesto del título de p.f. 60-62° (en ciclohexano).

EJEMPLO 7

25 1-(3-clorofenil)-2-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-etanona

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 4, a partir de 50 g de 3-cloroacetofenona, 103 g de metilsulfato de 2-dimetilamino-1-metil-1-pirrolinio y una solución de 9,9 g de sodio en 130 ml de etanol se obtienen 39 g (51% de la teoría) del compuesto del título como aceite de color pardo.

EJEMPLO 8

20

1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona

A 144,8 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-etanona, disueltos en 1,4 litros de tetrahidrofurano, se añaden a 0° con agitación en porciones 11,8 g de hidruro de litio y aluminio. 30 minutos después de terminada la adición se añaden gota a gota cuidadosamente 300 ml de agua con enfriamiento, luego se añaden 800 ml de dietiléter y se recoge la fase orgánica. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el disolvente se elimina mediante concentración por evaporación, el residuo oleoso se destila en vacío y se obtienen 127 g (87% de la teoría) del compuesto del título de p.e. 115° a 0,01 Torr. Picrato (en etanol): p.f. 153-156°.

EJEMPLO 9

15 1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona.

A 66 g de 1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidiniliden)-etanona, disueltos en 550 ml de tetrahidrofurano, se añaden a 0° en porciones 5,8 g de hidruro de litio y aluminio. 20 minutos después de terminada la adición se añade agua gota a gota hasta que no se observe ya ningún desprendimiento de gases. La fase orgánica de color amarillo claro se separa por decantación del precipitado formado, éste se extrae con dietiléter, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para formar un aceite. Después de la destila-

ción en vacío se obtienen 61,7 g (92% de la teoría) del compuesto del título de p.e. 116° a 0,01 Torr. Picrato (en etanol): p.f. 146-149°.

EJEMPLO 10

5 2-(1-isopropil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanona

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 8, a partir de 38,8 g de 2-(1-isopropil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanona se obtienen 24,8 g (64% de la teoría) del compuesto del título de p.e. 120-123°
10 a 0,01 Torr.

EJEMPLO 11

1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

50 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona son disueltos en 100 ml de metanol y -
15 20 ml de agua y después de ello son mezclados con agitación, en porciones, con 4,05 g de borohidruro de sodio. Se sigue agitando durante una hora, se separa metanol ampliamente por destilación, se añaden 100 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es -
20 extraída con 400 ml de ácido clorhídrico al 10%, la fase acuosa en ácido clorhídrico es alcalinizada con lejía de sosa y la base liberada es extraída con cloruro de metileno. La fase orgánica es concentrada y el residuo oleoso es destilado. Se obtienen 47,4 g (94% de la teoría)

del compuesto del título como mezcla de diastereoisó-
meros de p.s. 128° a 0,001 Torr.

EJEMPLO 12

(R^x, S^x)-1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-
5 etanol.

45 g de la mezcla de diastereoisómeros del -
Ejemplo 11 son disueltos en caliente en 100 ml de ci-
clohexano y son mezclados con 100 ml de éter de petró-
leo de bajo punto de ebullición. Se deja reposar duran
10 te la noche a 0° y los cristales separados se aíslan
por filtración (21 g). Después de la recristalización
en 100 ml de ciclohexano/éter de petróleo (1:1) se ob-
tienen 14,4 g del compuesto del título de p.f. 79-82°.

Por reacción de la base con la cantidad equi
15 valente de ácido se obtienen las siguientes sales:

maleato aceite incoloro;
oxalato aceite incoloro;
fumarato aceite incoloro;
embonato aceite amarillo;
20 benzoato aceite incoloro.

EJEMPLO 13

(R^x, R^x)-1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-
etanol.

El filtrado obtenido en el Ejemplo 12 es concentrado para formar un aceite incoloro. El aceite se disuelve en 50 ml de metanol y se mezcla lentamente con ácido clorhídrico etéreo, precipitando el clorhidrato del compuesto del título, el cual es recristalizado en metanol/diethyléter. Se obtienen 12,1 g de p.f. 136-139°.

EJEMPLO 14

2-(1-isopropil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanol

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 11, a partir de 23,6 g de 2-(1-isopropil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanona y 3,5 g de borohidruro de sodio se obtienen 15,9 g del compuesto del título como mezcla de diastereoisómeros de p.e. 130-132° a 0,03 Torr.

EJEMPLO 15

1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 11, a partir de 30 g de 1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona y 5,24 g de borohidruro de sodio se obtienen 23,4 g (77% de la teoría) del compuesto del título como mezcla de diastereoisómeros de p.e. 105° a 0,008 Torr, que pronto cristaliza de modo parcial.

EJEMPLO 16

(R^x;S^x)-1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

17 g de la mezcla de diastereoisómeros del Ejemplo 15 son recristalizados en 60 ml de éter de petróleo (p.e. 50-70°). El producto bruto así obtenido es recristalizado de nuevo en éter de petróleo. Se obtienen 3,5 g del compuesto del título de p.f. 78.80°.

EJEMPLO 17

(R^x,R^x)-1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

El primer filtrato obtenido en el Ejemplo 16 es concentrado para formar un aceite incoloro, el cual es destilado en alto vacío. Se obtienen 6,0 g del compuesto del título como aceite incoloro de p.e. 105° a 0,008 Torr.

EJEMPLO 18

1-(3-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona

40,5 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas con 180 ml de ácido acético y 180 ml de ácido bromhídrico al 47%. Tras concentrar la solución, el residuo oleoso es hecho cristalizar por tratamiento con 150 ml de etanol caliente. Se deja enfriar y el bromhidrato del compuesto del título se separa por filtración. - Rendimiento: 39,8 g (76% de la teoría) de cristales verdes

5 sos de p.f. 165-168°.

EJEMPLO 19

1-(3-hidroxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

5 Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo
11, a partir de 4,5 g de bromhidrato de 1-(3-hidroxifenil)-
2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona y 1,0 g de borohidruro
de sodio se obtienen 3,0 g de compuesto del título como -
mezcla de diastereoisómeros en forma de un aceite viscoso,
de color amarillo, a partir del cual se puede aislar por -
10 recristalización en etanol un diastereoisómero cristalino
de p.f. 147-150°.

EJEMPLO 20

1-(3-metoxifenil)-2-(2-pirrolidinil)-etanona

15 60 ml de una solución 2 molar de carbonato de -
metilmagnesio en dimetilformamida son calentados a 120° en
una corriente de dióxido de carbono. Se añaden 5 g de 3-
metoxiacetofenona, se agita bajo nitrógeno durante 4 horas
a esta temperatura, se deja enfriar y se añaden 2,5 g de -
3,4-dihidro-2H-pirrol. Se agita durante 2 días en una co -
20 rriente de dióxido de carbono, se vierte sobre una mezcla
de 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y 150 g de hie-
lo y se extrae con diclorometano. Después del secado sobre
sulfato de sodio se concentra la fase orgánica y se obtie-
ne el clorhidrato del compuesto del título (7,5 g) como -

aceite amarillo, que es agitado y mezclado con 150 ml de dietiléter durante aproximadamente 30 minutos. Los cristales separados son recristalizados en 200 ml de metanol/dietiléter (1:4). Se obtienen cristales incoloros de p.f. 140-142°.

EJEMPLO 21

2-(1-n-hexil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanona

5,11 g de clorhidrato de 1-(3-metoxifenil)-2-(2-pirrolidinil)-etanona, 5,6 g de carbonato de potasio anhidro, 3,7 g de 1-bromohexano y 60 ml de etil-metil-cetona son puestos en ebullición a reflujo durante 18 horas. El disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge con 50 ml de agua y se extrae 2 veces cada vez con 50 ml de dietiléter. Las fases orgánicas reunidas son concentradas, después del secado sobre sulfato de sodio, para formar un aceite, el cual es destilado en alto vacío. Se obtienen 5,0 g (82% de la teoría) del compuesto del título de p.e. 138-144° a 0,005 Torr.

EJEMPLO 22

2-(1-n-hexil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanol

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 11, a partir de 4,0 g de 2-(1-n-hexil-2-pirrolidinil)-1-(3-metoxifenil)-etanona y 0,5 g de borohidruro de sodio se obtienen 3,5 g (87% de la teoría) del compus

to del título como mezcla oleosa de diastereoisómeros de p. e. 138-140°C a 0,005 Torr.

EJEMPLO 23

1-(3-clorofenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona

5 Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 9, a partir de 35 g de 1-(3-clorofenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinilidén)-etanona y 2,83 g de hidruro de litio y aluminio se obtienen 21 g del compuesto del título de p. e. 112° a 0,005 Torr.

10 EJEMPLO 24

1-(3-clorofenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol

 Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 11, a partir de 15 g de 1-(3-clorofenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanona y 1,2 g de borohidruro de sodio se ob-
15 tienen 12,1 g de compuesto del título como mezcla de dieg-
 tereoisómeros de p. e. 120-125° a 0,005 Torr.

EJEMPLO 25

2-($\sqrt{2}$ -metoxi-2-(3-metoxifenil)-etil)-1-metilpirrolidina.

 A una suspensión de 0,25 g de hidruro de sodio
20 al 80% en 15 ml de dimetilformamida se añade gota a gota
 en el espacio de 5 minutos, con agitación y excluyendo la
 humedad, una solución de 1,0 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-

metil-2-pirrolidinil)-etanol en 15 ml de dimetilformamida, a continuación se agita durante 30 minutos y se añade gota a gota una solución de 0,85 g de yoduro de metilo en 10 ml de dimetilformamida. Se mantiene durante 2 horas a 60°C, se mezcla con agua y se extrae con dietiléter. La fase etérea es concentrada y como residuo se obtienen 0,7 g del compuesto del título como mezcla oleosa de diastereoisómeros.

EJEMPLO 26

10 2- $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etoxi $\sqrt{7}$ -pirano

300 mg de clorhidrato de (R^x, R^x)-1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol, una gota de ácido clorhídrico etéreo y 3,5 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano son agitados a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentran, para formar 390 mg del compuesto oleoso del título.

EJEMPLO 27

20 (R^x, S^x)-éster $\sqrt{1}$ -(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil) $\sqrt{7}$ -etílico de ácido acético.

3,5 g de (R^x, S^x)-1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol y 40 ml de anhídrido de ácido acético son agitados a temperatura ambiente durante 15 minutos. Enfriando se añade gota a gota lejía de sosa 6 n has

ta llegar a un pH de 8 hasta 9, la mezcla de reacción se extrae con dietiléter y la fase orgánica se concentra para formar el compuesto oleoso del título.

El clorhidrato funde (en metanol/dietiléter a
5 155-157°C.

EJEMPLO 28

(R*,R*)-éster 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil) 7-etílico de ácido acético

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo
10 27, a partir de 3,0 g de (R*,R*)-1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol y 30 ml de anhídrido de ácido acético se obtienen 1,56 g del compuesto del título como aceite incoloro viscoso de punto de ebullición 130°C (a 0,008 Torr).

15 EJEMPLO 29

Ester 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil) 7-etílico de ácido 1-pentanocarboxílico

A una mezcla de 1,17 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol y 0,5 g de trietilamina en
20 20 ml de diclorometano se añade gota a gota una solución de 0,7 g de cloruro de hexanoílo en 10 ml de cloruro de metileno. Después de agitar durante 2 horas se mezcla con 50 ml de agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 1,5 g del compuesto del
25 título como aceite viscoso y claro.

EJEMPLO 30

10.000 tabletas con un contenido de sustancia activa de 30 mg son preparadas a partir de los siguientes componentes:

30 300 g de clorhidrato de (R*,R*)-1-(3-metoxife-

nil)-2-(1-metil-2-pirrolidinil)-etanol (obtenido según el
Ejemplo 13), 800 g de fécula de maíz, 500 g de lactosa,
30 g de ácido silícico amorfo y 40 g de laurilsulfato só-
dico son mezclados y tamizados. Esta mezcla es humedeci-
da con una solución de 50 g de polivinilpirrolidona (pe-
5 so molecular medio 25.000) en 320 ml de alcohol, y es -
granulada a través de un tamiz con una anchura de mallas
de 1,25 mm. El granulado es secado a 40° y mezclado con
160 g de pectina, 100 g de talco y 20 g de estearato de
magnesio. Esta mezcla es comprimida para formar tabletas
10 cada una de 200 mg con 8 mm de diámetro.

EJEMPLO 31

Carga para ampollas.

2.000 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metilpirro-
lidin-2-il)-etanol (obtenido según el Ejemplo 11) son di-
15 sueltos en aproximadamente 80 litros de agua bidestilada
con adición de la cantidad equivalente de ácido clorhí-
drico y luego se añaden 400 g de manita. La solución es
ajustada a pH $7,0 \pm 0,5$ y es completada hasta 100 litros
con agua bidestilada. La solución es filtrada de modo es-
20 téril sobre un filtro y es envasada en ampollas de 2 ml
en condiciones exentas de bacterias.

EJEMPLO 32

100.000 cápsulas con un contenido de sustancia
activa de 30 mg son preparadas a partir de los siguientes

componentes:

3.000 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pi-
rrolidinil)-etanol (obtenido según el Ejemplo 11) son
mezclados con 5.000 g de aceite neutro (Miglyol^RB12) y
5 son envasados en cápsulas de gelatina blanda.

EJEMPLO 33

Preparación de una carga de 1.000 supositorios

2.350 g de masa para supositorios son calenta-
dos a 40-45°. En la masa fundida se incorporan con agita-
10 ción 50 g de 1-(3-metoxifenil)-2-(1-metil-2-pirrolidi-
nil)-etanol (obtenido según el Ejemplo 11). La masa para
supositorios es homogeneizada y a continuación colada en
moldes.

EJEMPLO 34

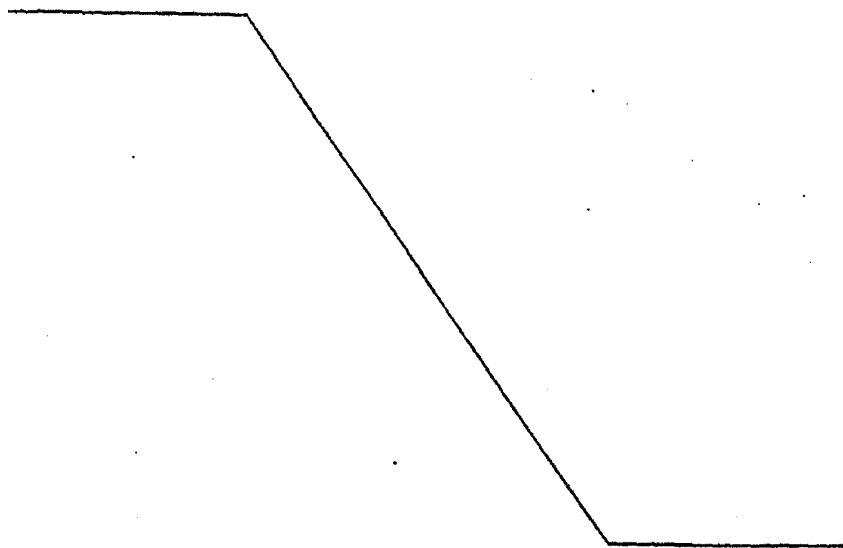
15 Preparación de una carga de 100 litros de solución.

10.000 g de 1-(3-metilfenil)-2-(1-metil-2-pi-
rrolidinil)-etanol (obtenido según el Ejemplo 15) se aña-
den con vigorosa agitación y con adición de la cantidad
equivalente de ácido clorhídrico a 80 litros de agua, a
20 continuación se mezcla con 100 g de ciclamato sódico y -
se completa con agua hasta 100 litros. La mezcla es he-
cha pasar a través de un molino de discos de corindón, a
continuación es ventilada y desaireada y luego envasada
en frascos cuentagotas de 5 ml.

EJEMPLO 35

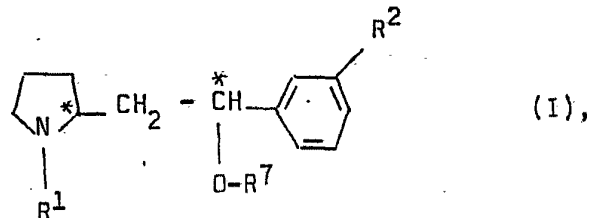
Tabletas con un contenido de sustancia activa de 50 mg son preparadas a partir de los siguientes componentes:

25,00 kg de R^x, S^x-1-(3-metoxifenil)-2-(1-me-
5 til-2-pirrolidinil)-etanol (obtenido según el Ejemplo -
12), 25,00 kg de Indometacina, 8,50 kg de celulosa (Rehg
cel^R), 25,00 kg de lactosa y 25,00 kg de fécula de maíz
son mezclados, humedecidos con 22,20 kg de polivinilpi-
rrolidona (Kollidon^R25) (disueltos en 15 litros de agua)
10 y granulados. Después de ello se seca previamente a 50°
en la estufa secadora y seguidamente se hace pasar a tra-
vés de un tamiz. El granulado es secado hasta una hume-
dad relativa de 45-50% y después de añadirse 8,50 kg de
carboximetilcelulosa (Primojel), 2,50 kg de talco y 0,30
15 kg de estearato de magnesio y cuidadoso mezclado, es com-
primido para formar tabletas de 120 mg de peso.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I



5 en donde

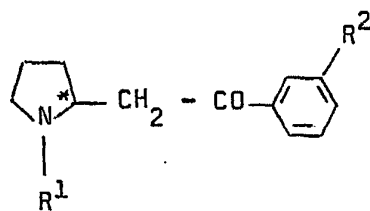
R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo - con 1 a 7 átomos de carbono; y

R^2 significa un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y

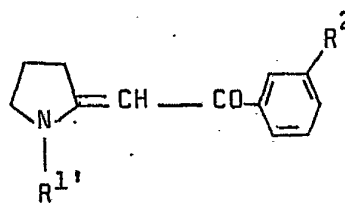
10

R^7 significa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo tetrahidropirranilo y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se reduce una cetona sustituida de la fórmula general II ó III

15



(II)



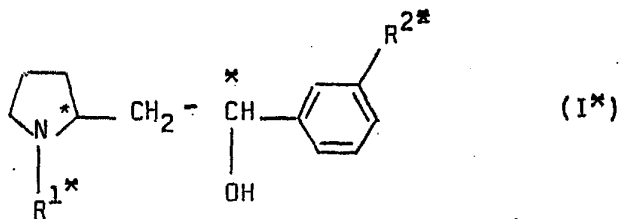
(III)

en donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 7 átomos de carbono y R^2 significa un átomo de

cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, $R^{1'}$ significa un grupo alcoholo con 1 a 7 átomos de carbono, o sus sales por adición de ácido, y eventualmente a continuación se acila o esterifica y/o se transforman una en otra la base libre obtenida o su sal por adición de ácido.

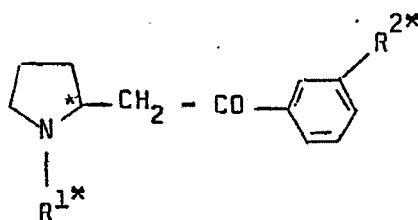
2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de las piperolidinas sustituidas de la fórmula general I*



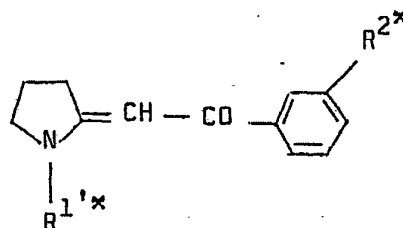
en donde

R^{1*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y

R^{2*} significa un grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, así como de las sales por adición de ácido, se establece que se reduce una cetona de la fórmula general II* ó III*



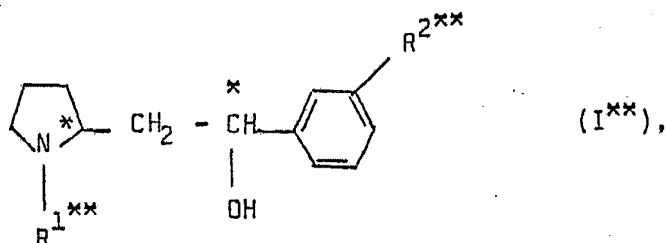
(II*)



(III*)

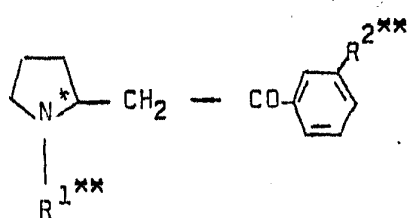
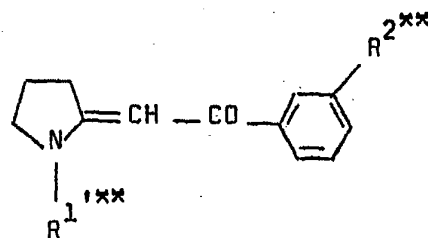
en donde R^{1*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo -
 alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y R^{2*} significa un -
 grupo hidroxilo, un grupo metilo o un grupo metoxi, y $R^{1'x}$
 5 significa un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono,
 o sus sales por adición de ácido y, eventualmente, a con-
 tinuación se transforman una en otra la base libre obte-
 nida o su sal por adición de ácido.

3.- Procedimiento, según reivindicaciones ante-
 riores, caracterizado porque para la preparación de las
 10 pirrolidinas sustituidas de la fórmula general I**



(I**),

en donde R^{1**} significa un átomo de hidrógeno o un gru-
 po metilo y R^{2**} significa un grupo metilo o un grupo meto
 15 xi, así como de las sales por adición de ácido, se reduce
 una cetona de la fórmula general II** ó III**

(II^{**})(III^{**})

en donde R^{1**} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R^{2**} significa un grupo metilo o un grupo metoxi y R^{1'**} significa un grupo metilo o, sus sales por adición de ácido y, eventualmente, a continuación se transforman una en otra la base libre obtenida o su sal por adición de ácido.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción de los compuestos III, III^{*} ó III^{**} se lleva a cabo en dos etapas.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIPEROLIDINAS SUSTITUIDAS".

Tal como se describe y reivindica en la presen-

ta Memoria Descriptiva, que consta de treinta y siete
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 DIC. 1978

CARLOS FERRAZ CANDELA
D P

