

322716



22.178

322716

Clase de Registro una PATENTE DE INVENCIÓN por veinte años en España.

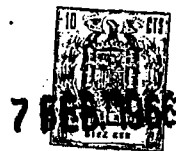
Nombre y nacionalidad del solicitante A. H. ROBINS COMPANY, Incorporated (sociedad norteamericana)

Residencia y domicilio 1407 Cummings Drive Richmond, Virginia 23.220 (EE.UU.)

OBJETO "METODO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN COMPUESTO ANTICOLINERGICO"

INVENTOR: Carl D. Lunsford, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Solicitud patente EE.UU. Serial Nº 431.440 del 9 de febrero de 1965.



322716

5 La presente invención se refiere a compuestos terapéuticos novedosos y se relaciona particularmente con ciertos compuestos orgánicos que tienen actividad anticolinérgica, un método para su preparación y composiciones que contienen tal compuesto anticolinérgicamente activo como ingrediente activo.

10 Los agentes anticolinérgicos son útiles para el tratamiento de espasmos de varios tipos, tales como los asociados generalmente con la constipación espástica, espasmos del conducto biliar, espasmos arteriales y estados similares. Los compuestos de la invención son anticolinérgicos activos adecuados para tratar espasmos del tipo inducido por la acetilcolina. El empleo de los agentes anticolinérgicos de la presente invención para el tratamiento del mal de Parkinson es de particular interés. El mal de Parkinson es un estado que provoca perturbación de ciertos centros cerebrales, tales como el centro de activación mesodiencefálico de la parte principal del cerebro que provoca la rigidez muscular y puede alterar los movimientos normales y la capacidad de hablar y escribir. Esto se produce por los daños en el ganglio basal y frecuentemente es una secuela de una encefalitis (letárgica) epidémica provocada por un virus.

15
20 Los síntomas incluyen temblores involuntarios, carencia de expresión facial, tono emocional deprimido y salivación.

25 Los compuestos que controlan estos síntomas son en general, agentes anticolinérgicos que son capaces de pasar la barrera de sangre del cerebro. En el tratamiento del mal de Par-



322716

5 kinson se han utilizado durante un tiempo prolongado la atropina y extractos de diferentes especies de flora Stramonium que se han utilizado mucho en el tratamiento del Parkinsonismo, y más recientemente se han empleado también otros agentes anticolinérgicos, tales como trihexilfenidilo, proclolidina, etopropacina y dietacina.

10 El grado de utilización de cualquiera de dichos agentes anticolinérgicos está restringido por los efectos laterales indeseables que pueden producirse concurrentemente. La sequedad de la boca, la visión borrosa, midriasis, dolor epigástrico, náuseas y constipación son ejemplos de los efectos laterales periféricos. La capacidad de producir los efectos anticolinérgicos deseados sin los efectos laterales corrientes es un atributo altamente conveniente en un anticolinérgico. Los
15 agentes eficaces que tienen tal atributo se han buscado durante largo tiempo sin encontrar ninguna solución completa al problema.

20 Es por lo tanto un objeto de la presente invención proveer compuestos y composiciones novedosas que posean propiedades terapéuticas valiosas, es decir, una actividad anticolinérgica, y métodos para su preparación. Otro objeto es el de proveer un método novedoso para el tratamiento de un animal vivo y especialmente cuerpos mamíferos con el propósito de combatir los espasmos en los mismos. Aún otro objeto es el de
25 proveer composiciones que posean actividades anticolinérgicas be-



322716

5 neficiosas sin actividad periférica perjudicial y que por lo
tanto sea particularmente útil para combatir los espasmos en
un cuerpo animal viviente. Un objeto particular de la presente
invención es el de producir agentes anticolinérgicos novedosos
que sean capaces de pasar la barrera de sangre del cerebro, las
composiciones de la misma, y un método para el tratamiento de
espasmos que incluye entre ellos, el mal de Parkinson. Los ob-
jetos adicionales serán evidentes para aquellas personas capa-
citadas en el arte y aún otros objetos resultarán evidentes a
medida que se desarrolle la presente memoria descriptiva.

10 Los objetos precedentes y adicionales se obtienen me-
diante la provisión de ciertos 1-alquilo inferior-3-pirrolidil
N,N-disustituido-carbamatos sales ácidas de adición farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos, un método para su prepara-
ción y composiciones que contengan las mismas como ingrediente
15 activo y mediante el empleo de dichos compuestos y/o compo-
siciones para combatir, disminuir, eliminar o aminorar los espas-
mos en un cuerpo animal vivo tratado con las mismas.

20 La frecuencia y magnitud de los efectos laterales pe-
riféricos que exhiben las drogas anticolinérgicas pre-existen-
tes podrían indicar que es extremadamente inusual, si no imposi-
ble aislar la actividad anticolinérgica central deseada de los
efectos laterales periféricos y deseados concurrentes. Los 1-
alquilo inferior-3-pirrolidil N,N-disustituidos carbamatos de
25 la invención no solo exhiben elevado orden de actividad central



322716

y A' es un grupo arilo monocarboxílico que tiene un máximo de 15 átomos de carbono seleccionado del grupo que consiste de fenilo, trifluorometilfenilo, alcoxi inferior fenilo, di alquilo inferior amino fenilo, alquilo inferior fenilo y halofenilo.

5 Los substituyentes pueden estar en diferentes posiciones disponibles en el núcleo fenilo y, cuando más de un substituyente está presente, puede ser el mismo u otro y puede estar en diferentes combinaciones de posiciones en relación entre sí, Preferiblemente la cantidad de substituyentes cuando está presente en el anillo fenilo es de 1 a 3 inclusive, cualquier alquilo inferior, alcoxi inferior y di-alquilo inferior amino teniendo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, y todos los substituyentes del anillo, cuando están presentes, tienen de 1 a 9 átomos de carbono, inclusive.

15 En una segunda realización, A es hidrógeno y A' tienen el valor asignado para la primera realización.

En una tercera realización, tanto A como A' son seleccionadas del grupo que consiste de un alquilo inferior que tienen de 1 a 6 átomos de carbono inclusive y un cicloalquilo inferior que tienen de 3 a 9 átomos de carbono inclusive.

En una cuarta realización, el radical

$\begin{matrix} A \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ A' \end{matrix}$ - es un radical amino heterocíclico que tiene de

25 4 a 12 átomos de carbono, inclusive, tal como indolino, tetra-



322716

hidroquinolino, fenotiazino, octahidroquinolino, morfolino, ti-
morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazina y alquilo infe-
rior piperazina.

5 La expresión "alquilo inferior" tal como se usa en la
presente memoria descriptiva incluye radicales de cadena recta
y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive y dándo-
se como ejemplo grupos tales como el metilo, etilo, propilo,
isopropilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, hepti-
lo, octilo y similares.

10 La expresión "cicloalquilo inferior" tal como se usa
en la presente memoria descriptiva incluye radicales alquílicos
principalmente cíclicos que contienen desde tres hasta nueve
átomos de carbono, inclusive, y abarca grupos tales como ciclo-
propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, propilciclopentilo, metil-
15 ciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propilciclo-
pentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El
grupo "alquilo inferior" presente como N° 1-substituyente en
los compuestos de la presente invención solo incluyen aquellos
radicales de cadena ramificada o recta que contienen hasta cua-
20 tro átomos de carbono inclusive, y dándose como ejemplo por
grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
isobutilo, butilo terciario y similares.

25 Cuando el grupo alquilo inferior contiene más de cua-
tro átomos de carbono o es un cicloalquilo o aralquilo, la ac-
tividad anticolinérgica es marcadamente reducida.

7 FEB 1968

322716

5

10

15

20

25

Los compuestos de la presente invención se emplean más convenientemente en forma de sales ácidas de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables solubles en agua. Los compuestos básicos libres de la fórmula I pueden ser convenientemente convertidos en estas sales por reacción de la base libre con un ácido seleccionado en presencia de un solvente orgánico aprótico (uno de los cuales es inerte a los reactivos y al producto de reacción bajo las condiciones de reacción). Los ácidos que se pueden emplear para preparar las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que producen, cuando se combinan con las bases libres, sales de aniones los cuales son relativamente inocuas al organismo animal en dosis terapéuticas de las sales, de modo que las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes en las bases libres no se vician por los efectos laterales atribuibles a los aniones. Las sales ácidas de adición adecuadas son aquellas derivadas de los ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico ó ácidos alquílico y arilsufónico y similares. La sal ácida de adición preferida es la sal del ácido maleico.

Las sales ácidas de adición se preparan ya sea disolviendo la base libre en una solución acuosa que contiene el ácido apropiado o a las cuales se le agrega el ácido subsiguien-



322716

5 temente y se aísla la sal mediante la evaporación de la solución o reaccionando la base libre y el ácido seleccionado en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal por lo general se separa directamente o se puede recuperar convencionalmente concentrando la solución o lo similar. Cuando se desea una amina básica libre, ésta se puede obtener convencionalmente neutralizando los productos de reacción o una solución de la sal aislada con una base tal como el amoníaco, hidróxido de amonio, carbonato de sodio u otro material alcalino adecuado, extrayendo
10 la base liberada con un solvente adecuado tal como acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta secarse in vacuo o por destilación fraccionada o de otra manera convencional.

15 En sus formas más ventajosas de administración, las composiciones de la presente invención contienen un portador farmacéutico no tóxico agregado al agente anticolinérgico activo. Los portadores dados como ejemplos son: sólidos tales como lactosa, estearato de magnesio, estearato de calcio, almidón, tierra blanca, fosfato dicálcico, sacarosa, talco, ácido esteárico,
20 gelatina, agar, pectina o acacia y líquidos tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de oliva o agua.

Se puede emplear una amplia variedad de formas farmacéuticas, adecuadas para muchos modos de administración y dosis. Para ser administrada por vía oral el agente anticolinérgico
25 activo y el portador farmacéutico puede, por ejemplo, tener la



322716

5 forma de píldoras, pastillas, tabletas, cápsulas o en suspensión líquida; para ser administrada por vía parenteral la composición puede ser en forma de una solución estéril; y para ser administrada por vía rectal, la forma puede ser en supositorios.

Los compuestos de la presente invención usualmente se administran en composiciones que contienen desde aproximadamente 0,01 al 75 por ciento, por peso de agente anticolinérgico, preferiblemente del 0,05 al 25 por ciento.

10 El método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, comprende administrar internamente una cantidad anticolinérgicamente eficaz de un compuesto de la fórmula I que incluye sales ácidas de adición no tóxicas del mismo, preferiblemente mezcladas con un portador farmacéutico, por ejemplo,
15 en forma de cualesquiera de las composiciones arriba mencionadas, para combatir los espasmos y los síntomas de los mismos en un cuerpo animal vivo.

Los 1-alquilo inferior-3-pirrolidil N,N-disubstituído carbamatos de la presente invención se pueden emplear ventajosamente en dosis unitarias desde 0,1 a 200 miligramos. Estas dosis unitarias se pueden administrar en un número adecuado de veces por día, de manera que la dosis diaria varíe de 0,3
20 a 600 miligramos. La dosis oral unitaria puede variar preferiblemente desde aproximadamente 2,5 a 50 miligramos, mientras
25 que la dosis parenteral podrá ser por lo general la mitad de la



322716

dosis oral, de modo que la dosis unitaria parenteral preferida será de aproximadamente 1 a 25 miligramos.

5 Las dosis diarias preferidas variarán desde aproximadamente 7,5 a 150 miligramos (oral) a aproximadamente 3 a 75 miligramos (parenteral). Sin embargo, con este tipo de droga, existe una variación considerable en la dosis individual. La presente invención por lo tanto no está limitada a las variaciones exactas establecidas. Las dosis exactas adecuadas para un paciente particular deben ser desde luego determinadas y dirigidas por el médico o veterinario a cargo del mismo. Además, los ingredientes activos de la presente invención o las composiciones que contienen los mismos se pueden administrar juntos o incluir otros materiales y/o medicamentos fisiológicamente activos, por ejemplo agentes amortiguadores, antiácidos, sedativos, tranquilizantes, analgésicos o similares.

10

15

Los agentes anticolinérgicos de la presente invención, los 1-alquilo inferior-3-pirrolidil N,N-disustituídos carbamatos, se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un alcoholato de un metal de tierra alcalina o un alcalí del correspondiente 1-alquilo inferior-3-pirrolidinol, con el adecuado cloruro de N,N-disustituído (como por ejemplo: alquilo- o cicloalquil-monocarbocíclico-arilo)-carbamilo, tal como el cloruro de metilo o cicloexil-fenil-carbamilo, o se pueden emplear otros métodos convencionales para la producción de carbamatos. Los alcoholatos metálicos se pueden a su vez obtener

20

25



322716

usando como un solo reactivo un metal de tierra alcalina ó un
alcali, como por ejemplo: sodio, potasio o calcio, o un hidru-
ro de un metal tierra alcalina o un álcali, como por ejemplo:
5 hidruro de litio, o una amida de un metal tierra alcalina o un
álcali, como por ejemplo: amida de sodio o un reactivo de un
metal de tierra alcalina ó un álcali similar capaz de reaccio-
nar con el pirrolidinol seleccionado para producir un alcoholato
metálico. Este reactivo es por lo tanto mezclado y reaccio-
nado con el 1-alquilo inferior-3-pirrolidinol seleccionado, que
10 comprende un nosustituído o metil- o polimetil-1-alquilo infe-
rior-3-pirrolidinoles, como por ejemplo: 2,2-di-, 2-, 3-, 4- o
5-metil-1-alquilo inferior-3-pirrolidinoles e incluyendo el
anillo polimetilo sustituido 1-alquilo inferior-3-pirrolidino-
les que tienen más de un grupo metílico en el mismo átomo de
15 carbono en el anillo, siendo preparados los pirrolidinoles tal
como es conocido en el arte e ilustrado por la patente estado-
unidense N° 2.850.997 otorgada a Lunsford y otras fuentes men-
cionadas en la misma. Los representativos de los metil-1-alqui-
lo inferior-3-pirrolidinoles iniciales son los indicados por
20 Ryan y otros en J. Org. Chem. 27, 2901-2905 (1962) y las refe-
rencias citadas en el mismo. Los cloruros de alquil o cicloal-
quil-monocarbocíclico aril-carbamilos pueden ser preparados por
ejemplo por la reacción de fosgeno con la correspondiente al-
quil- o cicloalquil-monocarbocíclica aril amina de acuerdo al
25 procedimiento expuesto por Bielstein, XII, página 428.



322716

En mayor detalle, el procedimiento preferido para la preparación de los compuestos de la presente invención, representativamente ilustrados por 1-alquilo inferior-3-pirrolidil-N-alquil- ó cicloalquil-N-arilmonocarbocíclico-carbamatos, es el siguiente. El 1-alquilo inferior-3-pirrolidinol o metil-1-alquilo inferior-3-pirrolidinol es agitado y sometido a reflujo con una cantidad equimolar de un compuesto de un metal de tierra alcalina o un álcali capaz de reaccionar con el mismo para formar el alcoholato 3-pirrolidinol metálico, tal como fue mencionado más arriba, como por ejemplo: amida de sodio, en un solvente orgánico inerte tal como el hidrocarburo, como por ejemplo: benceno, tolueno, xileno o un éter, como, por ejemplo: dioxano, hasta que el hidrógeno o el amoníaco según sea el caso ya no se produzca más. Al producto de esta reacción se le agrega, sin aislación, el haluro de dialquil- o cicloalquil-aril monocarboxílico-carbamilo, usualmente el cloruro, preferiblemente en una cantidad equimolar del mismo. Este agregado preferiblemente se lleva a cabo a baja temperatura para controlar el carácter exotérmico de la reacción. El reflujo continua hasta que no se forma más la sal inorgánica (generalmente durante varias horas). El producto es recuperado de la manera usual. Por ejemplo, se enfría la mezcla, se lava con agua, se seca sobre un agente secador tal como sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra y el resto es tratado en una manera convencional, tal como por destilación fraccionada y recristalización. La ba-



322716

5 se es directamente convertida en una sal por reacción con una cantidad equimolar de un ácido farmacéuticamente afectable. Las sales ácidas de adición incluyen el hidrocloruro, hidrobromuro, p-toluenosulfonato, acetato, maleato, fumarato, sulfato y similares. Se comprobó que todas las sales ácidas de adición preparadas fueron solubles en agua.

10 El 3-pirrolidinol usado en la reacción no necesita necesariamente ser convertido en su sal de sodio u otra sal metálica, pero puede reaccionar directamente con el cloruro de carbamilo; sin embargo, el procedimiento descrito más arriba es preferible para obtener un rendimiento máximo en un tiempo de reacción mínimo.

15 Las siguientes preparaciones son proporcionadas a simple título ilustrativo solamente y no deben ser consideradas como limitativas.

Preparación 1: Cloruro de N-ciclopentil-N-(3-trifluorometilfenil)-carbamilo.

20 Se agrega lentamente N-ciclopentil-3-trifluorometil-anilina (46 gramos, 0,20 moles) con agitación a 10°C. a una solución de 25 gramos (0,25 mol) de fosgeno en 350 mililitros de cloroformo. La mezcla fue mantenida en reposo durante toda la noche y sometida a reflujo durante 1,5 horas y luego filtrada; la concentración bajo presión reducida produjo 54 gramos de un sólido cristalino blanco que fundió entre 43,5-45 grados centí-
25 grados. Este material fue suficientemente puro para la conver-

[7 FEB 1955]



322716

5 sión en el ester de l-metil-3-pirrolidil carbamato. La recristalización de 10 gramos de ligroina (punto de ebullición entre 60-110 grados Centígrados) produjo 9,6 gramos del cloruro de carbamilo puro, punto de fusión entre 43,5-45 grados Centígrados.

Preparación 2: Cloruro de N-ciclopentil-N-(p-clorofenil)-carbamilo.

10 Se agrega lentamente N-ciclopentil-p-cloroanilina (78,4 gramos, 0,4 mol) con agitación a 10 grados Centígrados en una solución de tolueno de 60 gramos (0,6 mol) de fosgeno. La mezcla resultante fue mantenida a temperatura ambiente durante 1,5 horas y calentada a 85 grados Centígrados durante 4 horas, filtrada y concentrada bajo una presión reducida, resultando un rendimiento de 90 gramos de cloruro de carbamilo sólido. Este material crudo fue suficientemente puro para la conversión en los ésteres de carbamato. La recristalización de toda la muestra de ligroina (60-100 grados Centígrados) produjo 85,5 gramos de cloruro de carbamilo cristalino blanco y puro que fundió entre 82-85 grados Centígrados.

15 Preparación 3: Cloruro de N-Metil-N-fenilcarbamilo.

20 Usando el método de preparación 2, la N-metil anilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-metil-N-fenil carbamilo que tiene un punto de fusión entre 85-86,5 grados Centígrados.

25 Preparación 4: Cloruro de N-etil-N-fenilcarbamilo.



322716

Usando el método de preparación 2, la N-etilanilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-etil-N-fenil-carbamillo.

Preparación 5: Cloruro de N-(n-propil)-N-fenilcarbamillo.

5 Usando el método de preparación 2, la N-(n-propil) anilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-(n-propil)-N-fenilcarbamillo.

Preparación 6: Cloruro de N-ciclopentil-N-fenilcarbamillo.

10 Usando el método de preparación 2, la N-ciclopentil anilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-ciclopentil-N-fenil carbamillo que tiene un punto de fusión entre 77,5-79,5 grados Centígrados.

Preparación 7: Cloruro de N-ciclohexil-N-fenilcarbamillo.

15 Usando el método de preparación 2, la N-ciclohexil anilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-ciclohexil-N-fenilcarbamillo.

Preparación 8: Cloruro de N-ciclohexil-N-(3-trifluorometilfenil) -carbamillo.

20 Usando el método de preparación 2, la N-ciclohexil-3-trifluoro metilanilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-ciclohexil-N-(3-trifluorometilfenil) -carbamillo.

Preparación 9: Cloruro de N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamillo.

25 Usando el método de preparación 2, la N-ciclohexil-p-

7 FEB. 1950

322716

cloroanilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamilo.

Preparación 10: Cloruro de N-ciclopentil-N-(o-clorofenilo)-carbamilo.

5

Usando el método de preparación 2, la N-ciclopentil-o-cloroanilina fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N-ciclopentil-N-(o-clorofenil)-carbamilo.

Preparación 11: Cloruro de N-fenilcarbamilo.

10

Usando el método de preparación 1, la anilina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N-fenilcarbamilo.

Preparación 12: Cloruro de N-(4-metoxifenil) carbamilo.

15

Usando el método de preparación 1, la 4-metoxianilina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N-(4-metoxifenil) carbamilo.

Preparación 13: Cloruro de N-(4-clorofenil) carbamilo.

Usando el método de preparación 1, la 4-cloroanilina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N-(4-clorofenil) carbamilo.

20

Preparación 14: Cloruro de N-(1-Naftil)carbamilo.

Usando el método de preparación 1, la 1-naftilamina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N-(1-naftil)carbamilo.

Preparación 15: Cloruro de N,N-dimetilcarbamilo.

25

Usando el método de preparación 1, la dimetil amina



322716

fue mezclada y reaccionada con fosgeno para producir cloruro de N,N-dimetilcarbamilo.

Preparación 16: Cloruro de N-metil-N-ciclohexilcarbamilo.

5 Usando el método de preparación 1, la N-metilciclohexilamina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N-metil-N-ciclohexilcarbamilo.

Preparación 17: Cloruro de N,N-dietilcarbamilo.

10 Usando el método de preparación 1, la dietilamina fue mezclada y reaccionada junto con fosgeno para producir cloruro de N,N-dietilcarbamilo.

Preparación 18: Cloruro de indolinocarbonilo.

Usando el método de preparación 1, la indolina fue reaccionada con fosgeno para producir cloruro de 1-indolinocarbonilo.

15 Preparación 19: Cloruro de 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)carbonilo.

Usando el método de Preparación 1, la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina fue reaccionada con fosgeno para formar cloruro de 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)carbonilo.

20 Preparación 20: Cloruro de 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolino)carbonilo.

Usando el método de preparación 1, la 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolina fue reaccionada con fosgeno para producir cloruro de 1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolino)carbonilo.

25 Preparación 21: Cloruro de 1-fenotiazinocarbonilo.



322716

Usando el método de la preparación 2, la sal de sodio de fenotiazina (preparado de fenotiazina y amida sódica en tolueno) fue reaccionada con fosgeno para producir cloruro de 1-fenotiazinocarbonilo.

5 Preparación 22: Cloruro de 1-(2,6-dimetilmorfolino)carbonilo.

Usando el método de preparación 1, el 2,6-dimetilmorfolino fue reaccionado con fosgeno para producir cloruro de 1-(2,6-dimetilmorfolino)carbonilo.

10 Cuando las presentes preparaciones producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilos inferiores de naturaleza recta o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y octilo son
15 preparados de la misma manera substituyendo en el procedimiento los diferentes materiales iniciales alquilo inferior son adecuados. Asi mismo cuando está presente el cloro u otro átomo de halógeno, aunque el cloro es preferido, otros compuestos halogenados que incluyen los compuestos a base de yodo, bromo,
20 cloro y fluoro son preparados partiendo del material inicial halogenado adecuado. Asimismo, cuando está presente el grupo metoxi u otro alcoxi inferior, otros grupos alcoxi inferiores que contienen diferentes grupos alquilos inferiores que tienen hasta 8 átomos de carbono inclusive son preparados de la misma manera a partir del diferente material inicial alcoxi inferior
25

77 FEB 1968

322716

5 adecuado. Además, cuando un grupo di-alquilo inferior amino, tal como el grupo dimetil amino, está presente en un compuesto, otros compuestos di alquilo inferior amino son preparados de la misma manera partiendo únicamente con el compuesto seleccionado de alquilo inferior amino diferente. de la misma manera, los

compuestos orto y meta sustituidos son producidos en vez de, para, utilizando el compuesto inicial orto o meta sustituido seleccionado. Asimismo, fácilmente se pueden realizar otros cambios moleculares.

10 Los siguientes ejemplos son proporcionados a título ilustrativo solamente y no deben ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-metil-N-fenilcarbamato.

15 La sal de sodio de 1-metil-3-pirrolidinol (0,3 mol) fue preparada por reflujo y agitando mecánicamente una mezcla equimolar de 1-metil-3-pirrolidinol y amida sódica en solvente a base de tolueno hasta que no se produjo más amoniaco. A una solución de tolueno se agrega cloruro de N-metil-N-fenilcarbamilo

20 crudo (56,2 gramos, 0,3 mol) y la mezcla de reacción fue agitada y sometida a reflujo durante toda la noche, enfriada y se agregó hidróxido de sodio a la mezcla de reacción. La capa de tolueno fue separada, lavada con agua hasta que los lavados fueron neutros, secado sobre sulfato de sodio, anhidro, filtra-

25 do y el filtrado concentrado. El resto fue destilado a presión



322716

5 reducida, rindiendo un 50 porciento; punto de ebullición: entre 115-117 grados centígrados a 0,002 milímetros; N.E. calculado: 234,29 se halló: 255,3. La sal del maleato fue obtenida disolviendo 23,4 gramos (0,1 mol) de la base libre y 11,6 gramos (0,1 mol) de ácido maleico en 100 mililitros de 2-propanol. El éter isopropílico fue agregado hasta que la solución se tornó turbia y se inició la cristalización.

10 El material fue recrystalizado a partir de la mezcla del 2-propanolisopropil éter. La sal del maleato es un sólido cristalino, soluble en agua y blanco con un punto de fusión entre 87-88,5 grados centígrados.

Ejemplo 2: 1-metil-3-pirrolidil N-etil-N-fenilcarbamato.

15 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio de 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-etil-N-fenilcarbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N-etil-N-fenilcarbamato.

Ejemplo 3: 1-metil-3-pirrolidil N-(n-propil)-N-fenilcarbamato.

20 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-(n-propil)-N-fenilcarbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N-(n-propil)-N-fenilcarbamato.

Ejemplo 4: 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenilcarbamato.

25 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-ciclopentil-N-fenilcarbamilo para producir el 1-metil-



322716

3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenilcarbamato.

Ejemplo 5: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-(ciclopentil)-N-fenilcarbamato.

5 Usando el método del Ejemplo 1, el 1-metil-3-pirrolidil-N-(ciclopentil)-N-fenilcarbamato fue mezclado y reaccionado junto con el ácido maleico para producir el maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-(ciclopentil)-N-fenilcarbamato.

Ejemplo 6: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-fenilcarbamato.

10 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-ciclohexil-N-fenilcarbamilo y el producto resultante fue subsiguientemente mezclado y reaccionado con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-fenilcarbamato.

15 Ejemplo 7: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-(p-clorofenil)-carbamato.

20 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-ciclopentil-N-(p-clorofenil)-carbamilo y el producto resultante fue subsiguientemente mezclado y reaccionado con el ácido maleico para formar maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-(p-clorofenil)-carbamato.

25 Ejemplo 8: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamato.



322716

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidínol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-ciclohexil-(p-clorofenil)-carbamilo y el producto resultante fue subsiguientemente mezclado y reaccionado con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamato.

Ejemplo 9: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-(3-trifluoro-metilfenil)carbamato.

Una solución de cloroformo de 0,2 mol de cloruro de N-ciclopentil-N-(3-trifluorometilfenil)-carbamilo crudo se agregó a una solución de tolueno de 0,15 mol de la sal de sodio de 1-metil-3-pirrolidínol con agitación. La sal de sodio del pirrolidínol fue preparada de la misma manera como se ha descrito en el Ejemplo 1. La mezcla de reacción fue agitada y sometida a reflujo durante toda la noche, enfriada, lavada con hidróxido de sodio acuoso 5N y agua, secado sobre sulfato de sodio, concentrado y el resto destilado bajo una presión reducida. Punto de ebullición: entre 145-148 grados centígrados a 0,005 milímetros. Rendimiento de puntos 29 porciento. N.E. calculado: 356,38, se halló: 357. La sal del maleato fue preparada de la misma manera tal como ha sido descrita en el Ejemplo 1 y fundida después de la recristalización entre 96-98,5 grados centígrados. El rendimiento de la sal partiendo de la base libre fue del 85 por ciento.

Ejemplo 10: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-(3-



322716

trifluoro-metilfenil)-carbamato.

Usando el método del Ejemplo 9, la sal de sodio del l-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-ciclohexil-N-(3-trifluorometilfenil)-carbamilo para formar el l-metil-3-pirrolidil-N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamato de base libre. La base libre fue hecha reaccionar subsiguientemente con ácido maleico para formar el maleato de l-metil-3-pirrolidil N-ciclohexil-N-(p-clorofenil)-carbamato.

La tabla 1 que se reproduce a continuación indica las propiedades de los compuestos de los ejemplos 1 a 10.

TABLA I

Ejemplo	P.F. (P.E. °C/mm.)	Fórmula empírica (Peso Mol.)	%C Calc.se halló	%H Calc.se halló	%N Calc.se halló
1	87-88,5°	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₆ 350,36	58,27 58,50	6,33 6,54	8,00 8,25
15	(113°-115°/0,005)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 248,32	67,71 67,50	8,12 7,93	11,28 10,80
3	(118°-120°/0,01)	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ 262,34	68,67 69,21	8,45 8,53	10,68 10,63
4	(130°-132°/0,005)	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ 288,38	70,80 70,97	8,39 8,44	9,72 9,41
5	97°-98,5°	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₆ 404,45	62,36 62,58	6,93 7,32	6,93 7,08
20	121,5°-123,5°	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ 418,48	63,14 63,17	7,23 7,18	6,69 6,80
7	102°-104°	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₆ 438,90	57,46 57,35	6,20 6,06	6,33 6,34
8	128,5°-130°	C ₂₂ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ 452,93	58,34 58,44	6,45 6,60	6,13 6,35
9	96°-98,5°	C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₆ 472,45	55,92 55,61	5,76 5,93	5,93 6,08
25	115,5°-118°	C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₆ 486,48	56,78 56,85	6,01 6,13	5,76 6,01

7 FEB



322716

Ejemplo 11: 1-isopropil-3-pirrolidil N-fenilcarbamato.

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-isopropil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-fenilcarbamilo para formar el 1-isopropil-3-pirrolidil N-fenilcarbamato.

5

Ejemplo 12: 1-metil-3-pirrolidil N-(4-metoxifenil)carbamato.

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-(4-metoxifenil)carbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N-(4-metoxifenil)carbamato.

10

Ejemplo 13: 1-metil-3-pirrolidil N-(4-clorofenil)carbamato.

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con N-(4-clorofenil)carbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N-(4-clorofenil)carbamato.

15

Ejemplo 14: 1-metil-3-pirrolidil N-(1-naftil)carbamato.


Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-(1 naftil) carbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N-(1-naftil)carbamato.

20

Ejemplo 15: 1-(2-piridil)-3-pirrolidil N-(4-clorofenil)carbamato.

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-(2-piridil)-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-(4-clorofenil)carbamilo para producir el 1-(2-piridil)-3-pirrolidil N-(4-clorofenil)carbamato.

25


 7 FEB 1968

322716

La tabla II que se transcribe a continuación indica las propiedades de los compuestos de los Ejemplos 11 a 15.

TABLA II

Ejemplo	P.F. (P.E. °C/mm.)	Fórmula empírica (Peso mol.)	%C Calc.se halló	%H Calc.se halló	%N Calc.se halló	
5	11	(162°-163°/0,025	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	67,71 67,70	8,22 7,71	11,23 11,51
	12	118°-120°	$C_{15}H_{18}N_2O_3$ 250,39	62,53 62,70	7,25 7,23	11,19 11,17
	13	93,5°-94,5°	$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ 254,72	53,53 53,66	5,94 5,91	11,00 11,08
10	14	110°-111°	$C_{13}H_{16}N_2O_2$ 270,32	71,09 71,69	6,71 6,81	10,36 10,07
	15	152°-153°	$C_{16}H_{16}ClN_3O_2$ 317,77	60,47 59,50	5,08 4,79	13,22 12,70

Ejemplo 16: Hidrocloruro de 1-isopropil-3-pirrolidil N,N-dimetilcarbamato.

15

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-isopropil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N,N-dimetil-carbamilo para formar la base libre de 1-isopropil-3-pirrolidil-N,N-dimetilcarbamato. La base libre fue subsiguientemente reaccionada con ácido clorhídrico para formar el hidrocloruro de 1-isopropil-3-pirrolidil N,N-dimetilcarbamato.

20

Ejemplo 17: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-metil-N-ciclohexilcarbamato.

25

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del



322716

temente reaccionada con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil indolinocarboxilato.

Ejemplo 20: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)carboxilato.

5

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)carbonilo para producir la base libre del 1-metil-3-pirrolidil 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)carboxilato. La base libre fue subsiguientemente reaccionada con ácido maleico para formar el maleato de 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)carboxilato.

10

Ejemplo 21: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil 1-octahidroquinolinocarboxilato.

15

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de 1-octahidroquinolinocarbonilo para producir la base libre del 1-metil-3-pirrolidil 1-octahidroquinolinocarboxilato. La base libre fue subsiguientemente reaccionada con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil 1-octahidroquinolinocarboxilato.

20

Ejemplo 22: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil 1-fenotiazinocarboxilato.

25

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de 1-fenotiazinocarbonilo para producir la base libre del



322716

5 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N-metil-N-ciclohexilcarbamilo para formar la base libre de 1-metil-3-pirrolidil N-metil-N-ciclohexil carbamato. La base libre fue subsiguientemente reaccionada con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil N,N-metil-N-ciclohexilcarbamato.

Ejemplo 18: 1-metil-3-pirrolidil N,N-dietilcarbamato.

10 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de N,N-dietil-carbamilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil N,N-dietilcarbamato.

La tabla III que se transcribe a continuación indica las propiedades de los compuestos de los ejemplos 16 a 18.

TABLA III

15

Ejemplo	P.F. °C (P.E. °C/mm.)	Fórmula empírica (Peso Mol.)	%C Calc.en halló	%H Calc.en halló	%N Calc.en halló
16	167,5°-168°	C ₁₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	Cl, calc.	14,98	Se halló 14,77
17	112°-114°	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ (356,41)	57,28 57,20	7,92 7,83	7,66 7,65
20	18 (120°-123°/8mm.)	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂			

Ejemplo 19: Maleato de 1-metil-3-pirrolidil indolinocarboxilato.

25 Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de indolinocarbonilo para formar la base libre del 1-metil-3-pirrolidil indolinocarboxilato. La base libre fue subsiguien-



322716

1-metil-3-pirrolidil 1-fenotiazinocarboxilato. La base libre fue subsiguientemente reaccionada con ácido maleico para formar el maleato de 1-metil-3-pirrolidil 1-fenotiazinocarboxilato.

5

Ejemplo 23: 1-metil-3-pirrolidil 1-(2,6-dimetilmorfolino)carboxilato.

Usando el método del Ejemplo 1, la sal de sodio del 1-metil-3-pirrolidinol fue mezclada y reaccionada junto con cloruro de 1-(2,6-dimetilmorfolino)carbonilo para producir el 1-metil-3-pirrolidil 1-(2,6-dimetilmorfolino)carboxilato.

10

La tabla IV que se transcribe a continuación indica las propiedades de los compuestos de los ejemplos 19 a 23.

TABLA IV

Ejemplo	P.F. °C (P.E. °C/mm.)	Fórmula empírica (Peso Mol.)	%C Calc.se halló	%H Calc.se halló	%N Calc.se halló
15	142°-143,5°	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₆	59,66	6,12	7,73
		362,37	59,67	6,26	8,01
	92°-93°	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₆	60,66	6,42	3,73
		376,30	59,95	6,37	(N básico) 3,50 (N básico)
20	98°-99,5°	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₆	59,66	7,91	7,32
		382,45	59,69	7,87	7,12
	144,5°-146°	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	59,71	5,01	6,33
		442,48	59,73	5,52	6,31
	(124°-126°/0,05)	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₃	59,48	9,15	11,56
		242,31			

Cuando los ejemplos precedentes producen un compuesto que tiene un grupo metilo u otro alquilo inferior, debe comprenderse que los compuestos que contienen otros grupos alquilos

25



[7 FEB

322716

inferiores de naturaleza recta o ramificada, tal como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo y octilo son preparados de la misma manera substituyendo en el procedimiento los diferentes materiales iniciales alquilo inferior adecuados. Asimismo, cuando está presente el cloro u otro átomo de halógeno, aunque el cloro es el preferido, otros compuestos halogenados que incluyen los compuestos a base de yodo, bromo, cloro y fluoro son preparados partiendo del material inicial halogenado adecuado. Asimismo, cuando está presente el grupo metoxi u otro grupo alcoxi inferior, los compuestos que tienen otros grupos alcoxi inferiores que contienen diferentes grupos alquilos inferiores que tienen hasta 8 átomos de carbono inclusive, son preparados de la misma manera partiendo del diferente material inicial alcoxi inferior adecuado. Además, cuando un grupo di-alquilo inferior amino, tal como el grupo dimetil amino está presente en un compuesto, otros compuestos di-alquilo inferior amino son preparados de la misma manera partiendo solamente del diferente compuesto di-alquilo inferior amino seleccionado. De la misma manera, los productos orto y meta son producidos en vez del, para, mediante la utilización del material inicial orto o meta substituido seleccionado. Asimismo, fácilmente son realizables otros cambios moleculares dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención se caracterizan gene-



322716

5 ralmente por la actividad farmacológica establecida precedente-
mente, haciéndolos a estos útiles para contrarrestar ciertas
anormalidades fisiológicas en un cuerpo animal vivo. En un cuer-
po animal vivo se pueden administrar en cualquiera de las dife-
rentes formas, cantidades eficaces de los compuestos farmaco-
lógicamente activos de la presente invención, por ejemplo en
forma oral o en cápsulas o tabletas, en forma parenteral como
soluciones estériles, suspensiones o por implantación de píldo-
ras y en algunos casos intravenosamente en la forma de solucio-
10 nes estériles. Otras formas de administración son las cutáneas,
subcutáneas, bucales, intramusculares e intraperitoneales.

Las fórmulas farmacéuticas se preparan generalmente
partiendo de una cantidad predeterminada de uno o más de los
compuestos de la invención, preferiblemente en forma sólida.
15 Tales fórmulas pueden ser en forma de polvos, elixires, solu-
ciones, píldoras, cápsulas, gránulos o tabletas con o sin, pero
preferible con cualquiera de una gran variedad de vehículos o
portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando van mezclados
con un portador o vehículo farmacéutico, el ingrediente activo
20 comprende por lo general desde aproximadamente 0,01 hasta apro-
ximadamente el 75 por ciento, normalmente desde el 0,05 hasta
aproximadamente el 25 por ciento por peso de la composición. Los
portadores tales como el almidón, azúcar, talco, las gomas sin-
téticas y naturales utilizadas comúnmente, agua y similares se
25 pueden usar en dichas fórmulas. Los aglomerantes tales como la



322716

gelatina y lubricantes tales como el estearato de sodio, se pueden utilizar para formar tabletas. Los agentes desintegradores tales como el bicarbonato de sodio también pueden ser incluidos en las tabletas.

5 Aunque se pueden utilizar cantidades relativamente pequeñas de los materiales activos de la presente invención, aún tan bajos como 0,1 miligramos, en los casos de administración a sujetos que tienen un cuerpo con un peso relativamente bajo, las dosis unitarias son por lo general de cinco miligramos o superiores y preferiblemente de veinticinco, cincuenta o
10 cien miligramos o aún más altos, dependiendo del curso del sujeto tratado y el resultado particular deseado. Las variaciones usuales más amplias aparecen como de 1 a 200 miligramos por dosis unitaria. Los agentes activos de la presente invención pueden ser combinados para ser administrados con otros agentes
15 farmacológicamente activos, tal como analgésicos, sedativos, tranquilizantes, esteroides estrogénicos, adrenal, progestacional u hormonas o similares o con buffers ó amortiguadores, antiácidos o similares y la proporción de los agentes o agente
20 activo en las composiciones pueden variar ampliamente.

Sólo es necesario que el ingrediente activo de la presente invención constituya una cantidad eficaz, como ser: de forma tal que se obtenga una dosis eficaz adecuada conforme a la forma de dosis empleada. Obviamente, varias formas de dosis
25 unitarias pueden ser administradas en aproximadamente el mismo



322716

tiempo. Las dosis individuales exactas como así también las dosis diarias en un caso particular serán desde luego determinadas de acuerdo a los principios bien establecidos bajo la dirección de un médico o veterinario.

Ejemplo 24: Fórmulas.

5 Las siguientes fórmulas son representativas de todos los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención pero han sido particularmente concebidos para comprender como ingrediente activo el 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenilcarbamato en forma de una sal ácida de adiciones del mismo, como por ejemplo: el maleato.

10 A. Cápsulas

Se prepararon cápsulas de 2,5 miligramos, 10 miligramos, 25 miligramos y 50 miligramos de ingrediente activo por cápsula. Con las cantidades mayores de ingrediente activo, se puede reducir la cantidad de lactosa.

15

<u>Mezcla por encapsulación</u>	<u>Miligramos, por cápsula</u>
1. Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenil-carbamato	2,5
2. lactosa	299,2
3. almidón	129,0
4. estearato de magnesio	<u>4,3</u>
TOTAL	435,0 miligramos

20 El ingrediente activo, la lactosa, el almidón y el estearato de magnesio son mezclados uniformemente y encapsulados.



322716

B. Tabletas

I. Una fórmula típica para una tableta que contiene 5 miligramos de ingrediente activo por tableta es la siguiente: La fórmula se puede utilizar en otras concentraciones de ingrediente activo, en este caso maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenil-carbamato mediante la regulación del peso del fosfato de dicalcio.

5

10

15

<u>Formulación por tableta</u>	<u>Miligramos por tableta</u>
1. Maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenil-carbamato	5,0
2. almidón de maíz	13,6
3. almidón de maíz (pasta)	3,4
4. lactosa	79,2
5. fosfato dicálcico	68,0
6. estearato de calcio	<u>0,9</u>
TOTAL	170,1 miligramos

Mezclar uniformemente 1,2,4 y 5. Preparar 3 como una pasta al diez porciento de agua. Granular la mezcla con pasta de almidón y pasar la masa húmeda a través de un tamiz de malla ocho. La granulación húmeda es secada y seleccionado el tamaño mediante un tamiz de malla doce. Los gránulos secos se mezclan con el estearato de calcio y comprimidos.

20

II. Una fórmula adicional para tabletas que contiene una dosis superior de maleato de 1-metil-3-pirrolidil N-ciclopentil-N-fenilcarbamato se prepara de la siguiente manera:

25



322716

<u>Ingredientes</u>	<u>Miligramos. por tableta</u>
1. Maleato de 1-metil-3-pirro- lidil N-ciclopentil-N-fenil -carbamato	50,0
2. lactosa	90,0
3. almidón de milo	20,0
4. almidón de maíz	58,0
5. estearato de calcio	<u>2,0</u>
TOTAL	200,0 miligramos

5

10

15

Mezclar uniformemente 1,2,3 y 4. Esta mezcla se granula usando agua como medio granulador. Los gránulos húmedos son pasados a través de un tamiz de malla ocho y secado entre 60 y 71 grados centígrados durante toda la noche. Los gránulos secos son pasados a través de un tamiz de malla diez y mezclados con el 5 y esta mezcla es luego convertida en tabletas usando una adecuada prensa para tabletas.

C. Solución estéril inyectable al 2,5 por ciento.

<u>Ingrediente</u>	<u>Por centímetro cúbico</u>
1. Maleato de 1-metil-3-pirro- lidil N-ciclopentil-N-fenil -carbamato	25 miligramos
2. Preservativo, por ejemplo: clorobutanol	0,5 porcentaje de peso/volumen
3. Agua por inyección	c.s.

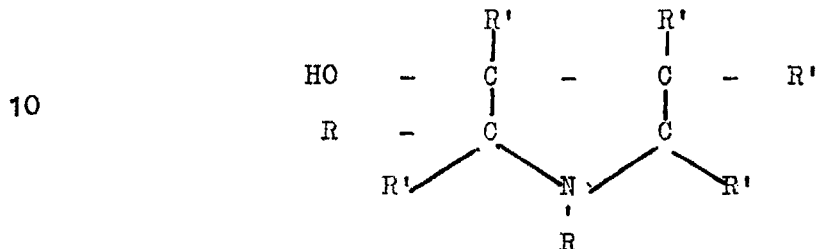
20

Preparar la solución, clarificar por filtración, llenar en ampollas, sellar y tratar en autoclave.

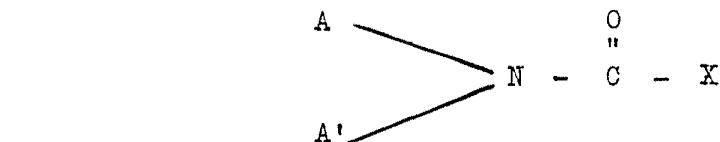


322716

ne de 3 a 9 átomos de carbono, inclusive, y en la cual A y A' junto con el átomo de nitrógeno es el radical de un grupo heterocíclico que comprende por lo menos un anillo cerrado y que tiene de 4 a 12 átomos de carbono inclusive, y (b) sales ácidas de adición del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque se mezcla y hace reaccionar juntos un compuesto seleccionado de aquellos que tienen la fórmula:



15 y sales metálicas del mismo, con un compuesto que tiene la fórmula



20 en la cual X es halógeno y R, R' , A y A' tienen los valores anteriormente asignados.

25 2.- Método, de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de l-alquilo inferior-3-pirrolidil N-alquilo inferior-N-arilcarbamato, caracterizado porque se mezcla y hace reaccionar juntos una sal metálica de l-alquilo inferior-3-pirrolidinol en la cual el grupo l-alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, con un haluro de N-alquilo inferior-N-arilcarbamilo en el cual el grupo N-alquilo inferior tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, y el grupo arilo es un grupo arilo monocarbocíclico que contiene un má

322716



7 F

322716

ximo de 15 átomos de carbono seleccionado del grupo que consiste de fenilo, trifluorometilfenilo, alcoxi inferior fenilo, di-alquilo inferior aminofenilo, alquilo inferior fenilo y halofenilo.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, para la
 5 producción de l-alquilo inferior-3-pirrolidil N-cicloalquilo inferior N-arilcarbamato, caracterizado porque se mezcla y hace reaccionar juntos una sal metálica del l-alquilo inferior-3-pirrolidinol en el cual el grupo alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, con un haluro de N-cicloalquilo inferior N-arilcarbamilo en el cual el grupo cicloalquilo inferior tiene de
 10 3 a 9 átomos de carbono, inclusive, y el grupo arilo es un grupo arilo monocarbocíclico que contiene un máximo de 15 átomos de carbono seleccionado del grupo que consiste de fenilo trifluorometilfenilo, alcoxi inferior fenilo, di-alquilo inferior aminofenilo,
 15 alquilo inferior fenilo y halofenilo.

4.- Método para la producción de un compuesto anticolinérgico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de treinta y siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20

Madrid, a 7 FEB. 1966

CARLOS ROEB

25