

341635

P.- 34.980

AHR Case 118



Memoria descriptiva **341635**

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS. COMPANY, INCORPORATED

entidad / de nacionalidad norteamericana,

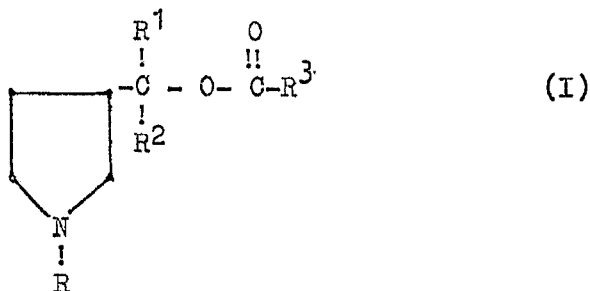
con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,
Estados Unidos de América,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE
3-PIRROLIDINOMETANOLAS 1-SUSTITUIDOS-ALFA-ALFA-DISUS-
TITUIDOS" (Clase Internacional CO7d)



La presente invención se refiere a ciertos ésteres novedosos de pirrolidinometanoles sustituidos, y se relaciona más particularmente con los ésteres de alquilo inferior de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos, sus sales de adición de ácido, las composiciones terapéuticas que los contienen como ingredientes activos, y los métodos para fabricarlos y usarlos.

La invención está relacionada especialmente con nuevos ésteres de alquilo inferior de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos que tienen la fórmula:



en donde R es alquilo inferior, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo, fenoxialquilo inferior, fenilaminoalquilo inferior, fenilo y fenilo sustituido, en donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior, cicloalquilo y fenilo sustituido,

en donde R² es fenilo y fenilo sustituido.

en donde R³ es alquilo inferior,

y sus sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

La literatura de la técnica anterior (Patentes de los Estados Unidos números 2.883.775; 3.052.685; 3.068.237; 3.081.303; 3.153.045) describe 2,3- y 4-piperidinometanoles

341635



1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos. Van Campen y otros, patente de los Estados Unidos 2.874.161 muestra 2-piperidinoetanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos. Feldkamp y otros, patente de los Estados Unidos 3.006.925 describe 1-alquil-alfa, alfa-disustituidos-3-pirrolidinoetanoles, útiles para los tumblores musculares y para los desordenes convulsivos. Se ha reivindicado diversas actividad farmacodinámica para los piperidinometanoles antes mencionados, y para los piperidinoetanoles arriba citados. Se ha descubierto, por otra parte, que los precursores aldohólicos de los ésteres novedosos de la presente invención no poseen actividad analgésica y, de hecho, no se ha encontrado que tengan actividad farmacológica alguna, y que la actividad analgésica reside en los nuevos ésteres de alquilo inferior de los 3-pirrolidinoetanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos de la presente invención.

Los precursores del 3-pirrolidinoetanol 1-sustituido-alfa, alfa-disustituido, aunque no poseen ninguna actividad farmacológica demostrable, son valiosos como intermediarios para los ésteres novedosos de la presente invención, y como intermediarios para una serie de compuestos farmacológicamente activos, descritos en la solicitud en tramitación titulada "Metilpirrolidinas 3-Disustituidas", serie nº 570.695, presentada en la misma fecha que la presente.

Los compuestos de la fórmula I son útiles, principalmente, como analgésicos. Se probaron para su actividad analgésica mediante el método de Randall y Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn. 113, 233 (1957). Por ejemplo, cuando el éster propionato de 1-etil-alfa-etil, alfa-fenil-3-pirrolidinoetanol se prueba, el 100% de los animales probados

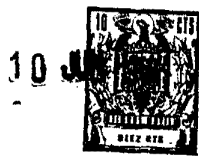


exhiben analgesia a nivel de dosis de 30 mg/kg, intraperitonealmente. No hay efectos secundarios observables.

Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar ésteres de alquilo inferior novedosos de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos, útiles por su actividad analgésica. Otro objeto es proporcionar compuestos novedosos que, cuando se administran a cuerpos animales vivos, proporcionan analgesia con efectos secundarios mínimos. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar métodos para producir ésteres alquílicos inferiores novedosos de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos, y métodos para su utilización. Objetos adicionales se harán evidentes en lo sucesivo, y otros más serán evidentes para quien sea experto en la técnica.

En la definición de los símbolos en las fórmulas de la presente, y en dondequiera que aparezcan en esta memoria, los términos tienen el siguiente significado:

Un radical "fenilo sustituido" es un radical fenilo sustituido por cualquier radical o radicales que no sean reactivos ni interfieran de otra manera bajo las condiciones de la reacción, incluyendo dichos radicales los siguientes: alcoxi inferior, alquilo inferior, dialquilamino inferior, trifluorometilo, halógeno y similares. Los radicales fenilo sustituidos no tienen de preferencia, más de uno a tres sustituyentes, tales como los dados antes y, adicionalmente, estos sustituyentes pueden estar en diversas posiciones disponibles del núcleo fenílico y, cuando está presente más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en diversas combinaciones de



posiciones, uno con respecto a los demás, Los sustituyentes alcoxi inferior, alquilo inferior y dialquilamino inferior tienen cada uno, de preferencia, de uno a cuatro átomos de carbono que pueden disponerse como cadenas rectas o ramificadas. Un total de nueve átomos de carbono, en todos los sustituyentes del anillo, constituyendo un total de quince átomos de carbono en el radical, es el máximo preferido.

El término "alquilo inferior", como se usa aquí, incluye los radicales de cadena recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono inclusive, de preferencia no más de seis átomos de carbono, y está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. Un grupo "alcoxi inferior" tiene la fórmula -O-alquilo inferior.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente, incluye principalmente radicales cíclicos que contienen de tres hasta nueve átomos de carbono inclusive, y abarca grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilciclohexilo, propilciclohexilo, etilciclopentilo, propilciclopentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Incluidos en el término "fenilalquilo" están los grupos arilo monocarbocíclicos sustituidos con alquilo inferior, tales como bencilo, feniletilo, metilbencilo, fenilpropilo y similares. Los grupos "fenilalquilo sustituidos" pueden contener todos los sustituyentes y variaciones de ellos ya descritos para un radical "fenilo sustituido".

Cuando se hace referencia aquí a halógeno, de preferencia,

341635



pero no necesariamente, se emplea un halógeno de peso atómico no mayor de ochenta. Un radical "fenoxialquilo inferior" tiene la fórmula fenil-O-alquilo inferior. Un "fenil-aminoalquilo" tiene la fórmula fenil-NH-alquilo inferior.

5 Por lo menos dos centros asimétricos están presentes en muchos de los compuestos que pueden usarse en la presente invención, en la posición 3 del anillo de pirrolidina, y en el átomo de carbono alfa. Por lo menos un par de diastereoisómeros existe, por consiguiente, para cada compuesto. El uso de estos diastereoisómeros, o sus formas ópticamente activas, está incluido dentro del alcance de la presente invención. Las formas ópticamente activas de los diastereoisómeros pueden obtenerse combinando la forma racémica básica con un ácido orgánico ópticamente activo, y separando por cristalización fraccionada, las formas d y l.

10 Esta invención incluye también las sales de adición de ácido de las bases arriba definidas, formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Dichas sales se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica. Cuando se van a usar los compuestos como intermediarios para preparar otros compuestos o para cualquier otro uso no farmacéutico, la toxicidad o no toxicidad de la sal es asunto que carece de importancia; cuando los compuestos se van a usar como productos farmacéuticos, entonces se usan más convenientemente en la forma de sales de adición de ácido no tóxicas. Tanto las sales tóxicas como las no tóxicas, por lo tanto, están dentro de lo previsto por la invención. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácido no tóxicas preferidas, son aquellos que producen, cuando se combinan con las bases libres, sa-

5.5.67

341635



5 les cuyos aniones son relativamente inocuos para el organismo animal, a las dosis terapéuticas de las sales, de manera que las propiedades benéficas fisiológicas, inherentes a las bases libres, no se vean viciadas por efectos secundarios atribuibles a los aniones.

10 La base se hace reaccionar con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico de disolvente acuoso miscible en agua, tal como etanol o isopropanol, con aislamiento de la sal mediante concentración y enfriamiento, o la base libre se hace reaccionar con un exceso del ácido en un disolvente inmiscible en agua, tal como éter etílico o éter isopropílico, con la sal deseada separándose directamente. Ejemplos de dichas sales orgánicas son las formadas con ácido maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pantoico, succínico, metanosulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, láctico, málico, citracónico, itacónico, hexámico, p-aminobenzóico, glutámico, estearico, y similares. Ejemplos de dichas sales inorgánicas son las formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

15

20

Los materiales de partida para los compuestos novedosos de la presente invención son 3-cianopirrolidinas 1-sustituidas y 2-pirrolidinonas 1-sustituidas. La preparación de las 3-cianopirrolidinas 1-sustituidas ha sido descrita en la solicitud en tramitación serie nº 493.887, presentada el 7 de octubre de 1965. Las 2-pirrolidinonas 1-sustituidas se preparan mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

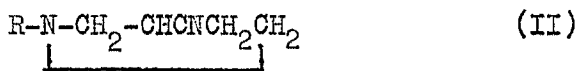
25

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante la siguiente serie de etapas:

30



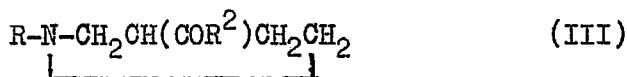
(1) Una 3-cianopirrolidina 1-sustituida de la fórmula:
la:



5 en la cual R es como se representó anteriormente, se hace reaccionar con un exceso de un halogenuro de fenilmagnesio o un halogenuro de fenilmagnesio sustituido de la fórmula:

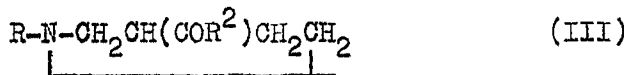


10 en donde R^2 es un radical fenilo o un radical fenilo sustituido, para dar una 3-benzoilpirrolidina 1-sustituida o una benzoilpirrolidina 1-sustituida-3-sustituida de la fórmula:



15

(2) La 1-sustituida-3-benzoilpirrolidina o la benzoilpirrolidina 1-sustituida-3-sustituida de la fórmula:



20

en donde R y R^2 son como se representó anteriormente, se hace reaccionar:

(a) con un exceso de un halogenuro de fenilalquil- o cicloalquil-magnesio, sustituido con alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo, de la fórmula:

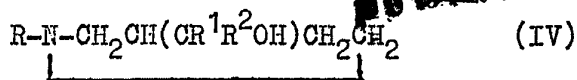
25



(b) o se reduce mediante una reducción con hidruro metálico para dar un 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-alfa, alfa-disustituido de la fórmula:

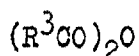
30

341635

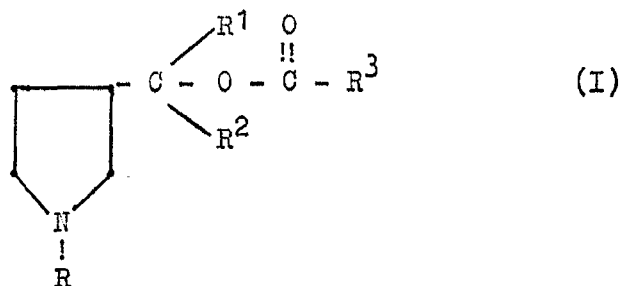


en donde R, R¹ y R² tienen los valores dados antes.

(3) El 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-alfa, alfa-
5 disustituido (IV) se hace reaccionar con un anhídrido de
ácido alifático inferior de la fórmula:



10 para dar los ésteres de alquilo inferior novedosos de la
presente invención, de la fórmula:



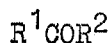
15

en donde R, R¹, R² y R³ tienen los valores dados antes.

Como un procedimiento alternativo para preparar
los compuestos novedosos de la presente invención, una
20 2-pirrolidinona 1-sustituida de la fórmula:



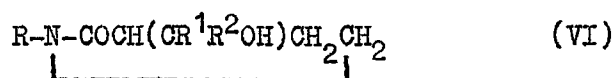
25 en donde R es como se representó anteriormente, se hace
reaccionar con una cetona de la fórmula:



30 en donde R¹ y R² son como se representó anteriormente, en
amoníaco líquido, en presencia de una amida alcalina como
agente de condensación, para dar un 3-pirrolidinometanol



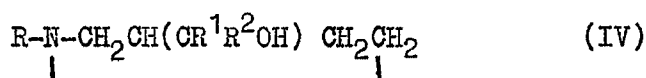
1-sustituido-2-oxo-alfa, alfa-disustituido de la fórmula:



5

El 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-2-oxo-alfa, alfa-disustituido (VI) se reduce mediante reducción con hidruro metálico para dar un 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-alfa, alfa-disustituido de la fórmula:

10



15

La esterificación de los 3-pirrolidinometanoles (IV) mediante la etapa (3) anterior, da los ésteres de alquilo inferior novedosos de la presente invención, pertenecientes a la fórmula (I).

20

En los procedimientos que involucran el uso de reactivos de Grignard, los reactivos se ponen juntos en un medio adecuado tal como éter, benceno, tolueno o dimetoxietano, siendo el éter el medio de reacción preferido.

25

Las reacciones se llevan a cabo durante un periodo de alrededor de una hora a alrededor de ocho horas, y a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado. Seis horas parece ser el tiempo de reacción óptimo cuando las reacciones se llevan a cabo a las temperaturas de reflujo. Las mezclas de reacción enfriadas se descomponen usando una solución acuosa de cloruro de amonio, se separan las capas orgánica y acuosa, y los materiales no básicos se separan de las capas orgánicas mediante extracción de ácido-base. Los productos se aíslan mediante destilación en una bomba de vacío

30

5.6.67

341635



de aceite, del aceite residual que queda después de la separación del disolvente.

La reducción de los grupos cetónicos, como en la reducción de la 3-benzoil-1-etilpirrolidina o de los grupos amida, como en la reducción del 1-(2-feniletil(-2-oxo-alfa, 5 alfa-difenil-3-pirrolidinometanol, se obtiene mediante reducción con hidruro metálico en un disolvente orgánico, incluyendo, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, etilenglicol, éter dimetílico, metanol, isopropanol, y similares. Los hidruros metálicos se usan generalmente incluyendo el hidruro de litio y aluminio, el borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidrufo de sodio-cloruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares. El compuesto que se va a reducir se disuelve o se suspende en un disolvente, y la solución o suspensión se añade a gotas a una suspensión agitada del hidruro metálico en un disolvente. Después de agitar y poner a reflujo durante alrededor de 2 a 5 horas, la mezcla de reacción se elabora y el producto se separa mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. 10 15 20

En el procedimiento alternativo, la reacción entre la 2-pirrolidinona α -sustituida y una cetona que puede ser una dialquilcetona, tal como 2-butanona, una alquilarilcetona, tal como acetofenona o una diarilcetona, tal como benzofenona, se lleva a cabo en amoníaco líquido usando una cantidad equivalente de una amida alcalina, como agente de metalación(sustitución con ión metálico). La amida de sodio, amida de litio y amida de potasio, preparadas in situ, pueden usarse igualmente bien. Después de la metalación de la pirrolidinona, se añade una solución de la ceto- 25 30



na en un disolvente orgánico adecuado, tal como éter, benceno, tolueno, tetrahidrofurano y similares. Después de agitar durante un periodo de alrededor de 1 a 3 horas, se añade cloruro de amonio sólido para descomponer el complejo de reacción con una cantidad adecuada de disolvente que se añade para reemplazar el amoníaco evaporado. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cristalización, si es sólido, o por destilación en una bomba de vacío de aceite, si el producto es un aceite.

5

Los ésteres de alquilo inferior novedosos de los 3-pirrolidinometanoles 1-sustituídos-alfa, alfa-disustituídos se preparan a partir de los alcoholes precursores mediante reacción con un anhídrido de ácido alifático inferior, en un disolvente que proporciona un medio, pero que no entra en reacción. Los disolventes que pueden usarse dentro de lo previsto de esta invención, incluyen benceno, tolueno, xileno y similares, preferiéndose el benceno como disolvente. Ejemplos de anhídridos de ácido alifático inferior incluyen anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico y similares. Los reactivos se colocan juntos en un disolvente adecuado, por ejemplo, benceno, se añade una cantidad catalítica de piridina 2ª y la mezcla de reacción agitada se pone a reflujo durante alrededor de 5 a 20 horas. La mezcla de reacción enfriada se lava con bicarbonato de sodio acuoso al 10% y agua. El residuo de éster que queda después de la evaporación del disolvente se purifica destilando en un vacío de bomba de aceite, o mediante cristalización de su sal de adición de ácido, en un disolvente adecuado.

10

15

20

25

30

341635



PREPARACION DE INTERMEDIARIOS

Preparación I.- 3-benzoil-1-etilpirrolidina.-

Una solución etérea de bromuro de fenilmagnesio se prepara usando 61 g. (2,5 moles) de magnesio, 410 g. (2,6 moles) de bromobenceno y 650 ml de éter seco. La solución etérea agitada se trata con 248 g (2,0 moles) de 3-ciano-1-etilpirrolidina disueltos en un volumen igual de éter seco y después de la adición de la mezcla se pone a reflujo durante seis horas. Se descompone la mezcla de reacción mediante la adición cuidadosa de una solución de 250 g de cloruro de amonio en 750 ml de agua. Después de la evaporación del éter, se calienta la solución en baño de vapor para completar la hidrólisis de la cetimina. El producto se extrae con éter y después se separa de los materiales no básicos mediante extracción de ácido-base. El aceite residual se destila a 97-99°C/0,05 mm de Hg para dar 180 g (44%) de 3-benzoil-1-etilpirrolidina.

Preparación II.- 3-benzoil-1-metilpirrolidina

A una solución etérea agitada de bromuro de fenilmagnesio preparada a partir de 37,5 g (1,55 moles) de magnesio, 251 g (1,60 moles) de bromobenceno y 425 ml de éter seco, se añade a gotas una solución de 140 g (1,27 moles) de 3-ciano-1-metilpirrolidina en 200 ml de éter seco. Después de poner a reflujo durante dos horas, se trata la mezcla de reacción enfriada con una solución de 80 g de cloruro de amonio en 260 ml de agua. Se evapora el éter, la solución acuosa se calienta durante una hora para completar la hidrólisis de la cetimina y el producto cetónico se



extrae con éter. Los materiales no básicos se separan mediante extracción de ácido-base. El aceite residual, después de la extracción del disolvente etéreo, se destila al vacío para dar 102 g (41%) de producto a 93-95°C/0,05 mm.

5 Análisis: Calculado para $C_{12}H_{15}NO$: N, 7,40;
Encontrado: N, 7,57.

Preparación III.- 1-bencil-3-benzoilpirrolidina.

10 1-bencil-3-cianopirrolidina (279 g.; 1,5 moles)
en 300 ml de éter seco, se añade a gotas a una solución etérea agitada de bromuro de fenilmagnesio preparada a partir de 73,0 g (3,0 moles) de magnesio, 502 g (3,2 moles) de bromobenceno en 550 ml de éter seco. Después de un período de reflujo de seis horas, la mezcla de reacción enfriada se trata con una solución de 161 g de cloruro de amonio en 300 ml de agua. Se evapora el éter, la mezcla acuosa residual se calienta durante una hora para completar la hidrólisis y el material orgánico se extrae con éter. Después de tratamiento de ácido-base para separar el material no
15 básico, el material básico residual se destila a 185-190°C para dar 110 g (31%) de 1-bencil-3-benzoilpirrolidina.

Preparación IV.-

25 Se describen a continuación otras 3-benzoilpirrolidinas 1-sustituidas y 3-(benzoil-sustituidas en el anillo) pirrolidinas 1-sustituidas, preparadas de la misma manera que anteriormente.

30 3-benzoil-1-isopropilpirrolidona se produce a partir de 3-ciano-1-isopropilpirrolidina y bromuro de fenilmagnesio.

341635



1-bencil-3-(p-clorobenzoil)-pirrolidina se produce a partir de 1-bencil-3-cianopirrolidina y bromuro de p-clorofenilmagnesio.

5 1-bencil-3-(p-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina se produce a partir de 1-bencil-3-cianopirrolidina y bromuro de p-trifluorometilfenilmagnesio.

1-fenil-3-(p-metoxibenzoil)-pirrolidina se produce a partir de 3-ciano-1-fenilpirrolidina y bromuro de p-metoxi-fenilmagnesio.

10 1-ciclohexil-3-(p-dimetilamonobenzoil)-pirrolidina se produce a partir de 1-ciclohexil-3-cianopirrolidina y bromuro de p-dimetilaminofenilmagnesio.

15 1-(p-tolil)-3-(o-metilbenzoil)-pirrolidina se produce a partir de 3-ciano-1-(p-tolil)-pirrolidina y bromuro de p-metilfenilmagnesio.

1-(2-fenoxietil)-3-benzoilpirrolidina se produce a partir de 3-ciano-1-(2-fenoxietil)-pirrolidina y bromuro de fenilmagnesio.

20 1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil-3-benzoilpirrolidina se produce a partir de 3-ciano-1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil-pirrolidina y bromuro de fenilmagnesio.

1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)-etil-3-benzoilpirrolidina se produce a partir de 3-ciano-1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)-etil-pirrolidina y bromuro de fenilmagnesio.

25

Preparación V:- 1-etil-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.-

30 En un matraz de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un agitador, embudo de goteo y condensador de reflujo eficiente, protegido por un tubo secador, se colocan 6,1 g

341635



(0,25 átomo-gramo) de limaduras de magnesio, 50 ml de éter seco y un cristal de yodo. Después de que se añaden varios mililitros de una solución de 39,0 g (0,25 mol) de yoduro de etilo en 50 ml de éter seco, se inicia la reacción y el resto de la solución añádese a razón tal que se mantenga un reflujo vigoroso. Después que se completa la adición, se continúa la agitación y el reflujo durante una hora. A la solución de Grignard agitada se añaden 30,4 g (0,15 mol) de 3-benzoil-1-etilpirrolidina en 50 ml de éter seco, a una velocidad que mantenga un reflujo moderado. Se continúa la agitación y el reflujo durante una hora. Se descompone la mezcla enfriada mediante la adición lenta de una solución de 13,4 g de cloruro de amonio en 150 g de agua. La capa etérea se decanta a un embudo de separación y el residuo pastoso se extrae con tres porciones de 100 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con solución al 10% de carbonato de sodio y después con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, se destila el éter y el residuo se fracciona a través de una columna de Vigreux de 10 cm. a 0,01 mm. El aceite amarillo pálido no viscoso hierve a 94-96° y pesa 18 g. (rendimiento de 51%).

n_D^{24} 1,5254.

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{23}NO$:-

C, 77,20; H, 9,93; N, 6,00.

Encontrado: C, 77,23; H, 9,99; N, 6,12.

Preparación VI;- Otros 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos

alfa, alfa-disustituidos.

De la misma manera que la preparación V, se preparan los siguientes compuestos:

341635

6.6.67



1-fenil-alfa-etil-alfa-(p-metoxifenil)-3-pirrolidinometanol, a partir de 1-fenil-3-(p-metoxibenzoil)-pirrolidina y yoduro de etilmagnesio,

5 1-ciclohexil-alfa-etil-alfa-(p-dimetilaminofenil) 3-pirrolidinometanol, a partir de 1-ciclohexil-3-(p-dimetilaminobenzoil)-pirrolidina y yoduro de etilmagnesio.

1-(p-tolil)-alfa-etil-alfa-(o-tolil)-3-pirrolidinometanol a partir de 1-(p-tolil)-3-(o-metilbenzoil)-pirrolidina y yoduro de etilmagnesio.

10 1-(2-fenoxietil)-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol, a partir de 1-(2-fenoxietil)-3-benzoilpirrolidina y yoduro de etilmagnesio.

15 1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil- $\sqrt{7}$ -alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol, a partir de 1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil- $\sqrt{7}$ -3-benzoilpirrolidina y yoduro de metilmagnesio.

20 1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)-etil- $\sqrt{7}$ -alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol, a partir de 1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)-etil- $\sqrt{7}$ -3-benzoilpirrolidina y yoduro de etilmagnesio.

20 Preparación VII:- 1-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.

25 En un matraz de tres cuellos, de 1 litro, equipado con agitador, embudo de doteo y condensador de reflujo eficiente, protegido por un tubo secador, se colocan 18,9 g. (0,50 mol) de hidruro de litio y aluminio y 400 ml. de éter seco. Se agita la suspensión y se añade una solución de 50,8 g. (0,25 mol) de 1-etil-3-benzoilpirrolidina en 200 ml. de éter seco, lentamente, a una velocidad que mantenga un reflujo moderado. Después que se completa la adición,
30 se añaden 80 g de acetato de etilo a una velocidad que man-



5 tenga un reflujo vigoroso para descomponer la cantidad excesiva de agente reductor. Después se enfría la mezcla y se añaden lentamente 36 ml de agua. La alúmina precipitada se disuelve mediante la adición de 300 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%. La capa etérea se separa y la capa acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y se evapora el disolvente. El residuo se destila a presión reducida y se recoge la fracción que hierve a 108-109°/0,005 mm. El aceite viscoso, incoloro, pesa 40,1 g (78% de rendimiento) n_{D}^{24} 1,5390.

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{19}NO$: -

C, 76,05; H, 9,33; N, 6,82.

C, 76,07; H, 9,33; N, 6,78.

15

Preparación VIII:- alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.

Una solución de 129 g. (0,46 mol) de 1-bencil-alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol en 150 ml de etanol al 95%, se coloca en el matraz de reacción del aparato de reducción catalítica, y se añaden 6 g. de catalizador de paladio sobre carbón al 10%. Se calienta la mezcla a 70°C y se agita por sacudidas con hidrógeno, hasta que se absorbe un equivalente de hidrógeno (alrededor de dos horas). Después de enfriar, se filtra la suspensión y se evapora el disolvente. Se destila el residuo a presión reducida y la fracción que hierve a 111-113°/0,02 mm., se recoge. El aceite viscoso, incoloro que solidifica por enfriamiento (p. f. 80-100°), pesa 52 g. (rendimiento de 59%).

30

Análisis: Calculado para $C_{12}H_{17}NO$: -

341635

6.6.67



C, 75,35; H, 8,96; N, 7,32;

Encontrado: C, 75,18; H, 9,06; N, 7,37;

Preparación IX:- 1-(2-feniletíl)-2-oxo-alfa, alfaedifenil-3-pirrolidinometanol.

5

Una solución en amoníaco líquido que contiene 0,293 mol de amida de litio, se prepara haciendo reaccionar 2,03 g (0,293 mol) de litio metálico con un litro de amoníaco líquido, usando una cantidad catalítica de cloruro férrico. Se añade lentamente 1-(2-feniletíl)-2-pirrolidina (37,0 g 0,195 mol) y se agita la mezcla durante una hora después de la adición. Se añade cuidadosamente una solución etérea de 35,5 g (0,195 mol) de benzofenona y la mezcla resultante se agita durante una hora. Se trata la mezcla de reacción con 16,04 g (0,30 mol) de cloruro de amonio con el éter añadiéndose para reemplazar el amoníaco que se evapora. La evaporación de la solución etérea da un rendimiento de 83,2% del producto. El producto oleoso se cristaliza en éter isopropílico-isooctano para dar cristales blancos que funden a 110-111°C.

10

15

20

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{25}NO_2$: -

C, 80,83; H, 6,78; N, 3,77;

Encontrado: C, 80,54; H, 6,78; N, 3,86.

25

Preparación X.- 1-(2-feniletíl)-alfa, alfa-difenil-3-pirrolidinometanol.

Una solución de 50 g (0,135 mol) de 1-(2-feniletíl)-2-oxo-alfa, alfa-difenil-3-pirrolidinometanol en tetrahidrofurano anhidro se añade a gotas a una suspensión agitada y moderadamente a reflujo, de 5,7 g (0,15 mol) de

30

341635



hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro.

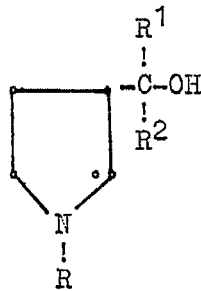
La mezcla de reacción se descompone con agua después de un período de reacción de una hora. Se añade solución de hidróxido de sodio (al 50%) para disolver la alúmina. La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra hasta un aceite que cristaliza por enfriamiento. El rendimiento crudo es de 42,4 g. (87,9%). La recristalización del sólido en éter isopropílico da material que funde a 118-119°C.

5
10 Análisis: Calculado para $C_{25}H_{27}NO$: -
C, 83,99; H, 7,61; N, 3,92;
Encontrado: C, 83,46; H, 7,66; N, 3,88.

Las constantes físicas de otros 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos, preparados como en las preparaciones V-X, se muestran en la Tabla I.

15 Tabla I

3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-disustituidos, representativos.



30 341635

6.6.67



TABLA I

	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p.e./mm. (p.F.)²C.</u>
5	$C_6H_5CH_2$	C_6H_5	C_6H_5	(110-111)
	C_2H_5	C_6H_5	C_6H_5	(81-82)
	C_2H_5	$C_6H_5CH_2$	C_6H_5	147-9/0,01
10	H	C_6H_5	C_6H_5	(156-157)
	CH_3	C_6H_{11}	C_6H_5	132+134/0,01
	CH_3	H	C_6H_5	(70-78)
15	CH_3	C_6H_5	C_6H_5	(66-67,5)
	CH_3	CH_3	C_6H_5	(79-81)
	$i-C_3H_7$	C_2H_5	C_6H_5	91-93/0,03
20	$C_6H_5CH_2$	C_2H_5	C_6H_5	147-148/0,01
	$C_6H_5CH_2$	CH_3	$p-ClC_6H_4$	160-162/0,01
	H	CH_3	$p-CF_3C_6H_4$	(90-96)
	$C_6H_5CH_2$	CH_3	$p-CF_3C_6H_4$	145-147/0,005
25	C_2H_5	$p-(CH_3O)-C_6H_4$	$p-(CH_3O)-C_6H_4$	(97-98)

341635

20 JUN 1951



TABLA I

A N A L I S I S

<u>C</u> Calculado Encontrado	<u>H</u> Calculado Encontrado	<u>N</u> Calculado Encontrado
83,93	7,34	4,08
83,82	7,41	4,09
81,10	8,24	4,98
81,05	8,25	4,79
81,31	8,53	4,74
81,21	8,53	4,83
80,59	7,56	5,53
80,58	7,56	5,62
79,07	9,96	5,12
78,94	9,76	5,26
75,35	8,96	7,32
75,30	8,83	7,61
80,86	7,94	5,24
80,88	7,86	5,41
76,05	9,33	6,82
75,64	9,32	6,40
77,68	10,19	5,66
77,72	10,24	5,81
81,31	8,53	4,74
81,16	8,36	4,81
72,25	7,02	4,44
72,57	7,04	4,39
60,22	6,22	5,40
60,11	6,40	5,44
68,75	6,35	4,01
68,86	6,56	3,90
73,87	7,97	4,10
74,05	8,01	4,05

341635



Los ejemplos que siguen ilustran con detalle algunos de los compuestos que comprende esta invención y los métodos para su producción. Sin embargo, esta invención no debe tomarse como limitada por ellos ni en su espíritu ni en su alcance. Será evidente para quien sea experto en la técnica que pueden adoptarse numerosas modificaciones en los materiales y los métodos, sin separarse de la invención.

EJEMPLO 1

10 Clorhidrato de propionato de 1-etil-alfa,alfa-difenil-3-pirrolidinometanol

A una solución de 12,82 g (0,05 mol) de 1-etil-alfa,alfa-difenil-3-pirrolidinometanol en 150 ml de benceno seco, se añaden 6,51 g (0,05 mol) de anhídrido propiónico a gotas, con agitación, a la temperatura ambiente. Se agita durante la noche a la temperatura ambiente, después a 70° durante 16 horas. Se separa el benceno en un evaporador giratorio de vapor a presión reducida, después se transfiere al alto vacío para separar el anhídrido sin reaccionar. El aceite viscoso restante se convierte en la sal clorhidrato con HCl etéreo y se recristaliza en éter etílico y acetona, produciendo cristales blancos; p.f. 168-169°C.

20 Análisis: Calculado para: $C_{22}H_{28}Cl NO_2$:-
C, 70,67; H, 7,55; N, 3,75; Cl, 9,48.
25 Encontrado: C, 70,34; H, 7,66; N, 3,67; Cl, 9,51.

EJEMPLO 2

Fumarato de propionato de 1-metil-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.

30 Se prepara propionato de 1-metil-alfa-etil-alfa-



fenil-3-pirrolidinometanol como en el ejemplo 1, en un rendimiento de 86%. El éster incoloro destila a 102-105°C/0,04 mm. Una porción (5,5 g.; 0,02 mol) de la base libre se añade a una solución caliente de ácido fumárico (2,3 g. 0,02 mol) en 40 ml de isopropanol. Después de varios minutos, la solución moderadamente caliente se filtra y se añaden 100 ml de éter isopropílico al filtrado transparente. La sal fumarato incolora que se separa, pesa 6,0 g (rendimiento de 77%) después de secar, y funde a 112-114°C.

10 Análisis calculado para: $C_{21}H_{29}NO_6$: -
 " C, 64,43; H, 7,47; N, 3,53;
 Encontrado: C, 64,10; H, 7,22; N, 3,53.

EJEMPLO 3

15 Fumarato de propionato de 1-etil-alfa-bencil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.

Se prepara propionato de 1-etil-alfa-bencil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol en un rendimiento de 94%, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La sal fumarato se prepara añadiendo 11,0 g. (0,031 mol) de la base libre a una solución moderadamente caliente de 3,6 g. (0,031 mol) de ácido fumárico en 70 ml de isopropanol, filtrando la solución y añadiendo 200 ml de éter isopropílico al filtrado transparente. La sal fumarato cruda pesa 10,7 g. (rendimiento de 73%) y funde a 139-142°C. La sal, después de recristalización en isopropanol-éter isopropílico funde a 144-145°C.

25 Análisis: Calculado para $C_{27}H_{33}NO_6$: -
 " C, 69,36; H, 7,11; N, 3,00;
 30 Encontrado: C, 69,65; H, 7,22; N, 2,98.



EJEMPLO 4

Fumarato de acetato de 1-metil-alfa-etil-alfa-fenil-3-pi-
rrolidinometanol.

5 Se prepara el éster metílico como en el ejemplo
1, a partir del precursor 1-metil-alfa-etil-alfa-fenil-3-
pirrolidinometanol. La sal fumarato se prepara y se recris-
taliza en 2-butanona-metanol para producir un sólido inco-
loro que funde a 169-172,5°C. El rendimiento total, con ba-
se en el alcohol de partida, es de 69,3%. Se encuentra un
10 equivalente de neutralización de 3,69. El equivalente de
neutralización teórico es de 3,77.

EJEMPLO 5

Butirato de 1-metil-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometana-
15 nol.

De la misma manera que se dió en el ejemplo 1, se
prepara este compuesto mediante la reacción de 1-metil-alfa-
fa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol y anhídrido butí-
rico.

20

EJEMPLO 6

Propionato de 1-fenil-alfa-etil-alfa-(p-metoxifenil)-3-pi-
rrolidinometanol

25 De la misma manera que se dió en el ejemplo 1, se
prepara este compuesto mediante la reacción de 1-fenil-alfa-
fa-etil-alfa-(p-metoxifenil)-3-pirrolidinometanol y anhi-
drido propiónico.

30

EJEMPLO 7

Propionato de 1-ciclohexil-alfa-(p-dimetilaminofenil)-alfa-

341635



etil-3-pirrolidinometanol.

5 De la misma manera que se dió en el ejemplo 1, se prepara este compuesto mediante la reacción de 1-ciclohexil-
alfa-(p-dimetilaminofenil)-alfa-etil-3-pirrolidinometanol
y anhídrido propiónico.

EJEMPLO 8

Acetato de 1-(p-tolil)-alfa-(o-tolil)-alfa-etil-3-pirroli-
dinometanol.

10 De la misma manera que se dió en el ejemplo, 1, se prepara este compuesto mediante la reacción de 1-(p-tolil)-
alfa-(o-tolil)-alfa-etil-3-pirrolidinometanol y anhídrido
acético.

EJEMPLO 9

Acetato de 1-(2-fenoxietil)-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirroli-
dinometanol.

15 De la misma manera que se dió en el ejemplo 1, se prepara este compuesto mediante la reacción de 1-(2-fenoxi-
20 etil)-alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol y anhídri-
do acético.

EJEMPLO 10

Acetato de 1-(2-fenilaminoetil)-alfa-metil-alfa-fenil-3-
pirrolidinometanol.

25 Se hace reaccionar 1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil/
-alfametil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol, con anhídrido
acético para dar acetato de 1- $\sqrt{2}$ -(N-bencil)-fenilaminoetil/
30 alfa-metil-3-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol. La desbenci-
lación catalítica de este último compuesto, usando catali-



zador de Pd/C da acetato de 1-(2-fenilaminoetil)-alfa-metil-
alfa-fenil-3-pirrolidinometanol.

EJEMPLO 11

5 Acetato de 1-bencil-alfa-metil-alfa-(p-clorofenil)-3-pirro-
lidinometanol

De la misma manera que en el ejemplo 1, se prepa-
ra este compuesto mediante reacción de 1-bencil-alfa-metil-
alfa-(p-clorofenil)-3-pirrolidinometanol y anhídrido acético.

10

EJEMPLO 12

Acetato de 1-bencil-alfa-metil-alfa-(p-trifluorometilfenil)
3-pirrolidinometanol.

De la misma manera que en el ejemplo 1, se prepa-
ra este compuesto mediante la reacción de 1-bencil-alfa-me-
til-alfa-(p-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinometanol y an-
hídrido acético.

15

EJEMPLO 13

20 Acetato de 1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)etil $\sqrt{7}$ -alfa-etil-alfa-fenil-3-pi-
rrolidinometanol

De la misma manera que el ejemplo 1, se prepara
este compuesto mediante la reacción de 1- $\sqrt{2}$ -(o-tolil)etil $\sqrt{7}$ -
alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol y anhídrido acé-
tico.

25

EJEMPLOS 14 a 22

Estos ejemplos se preparan como en el ejemplo 1.
Las constantes físicas de los ejemplos 14 a 22 se muestran
en la Tabla 2.

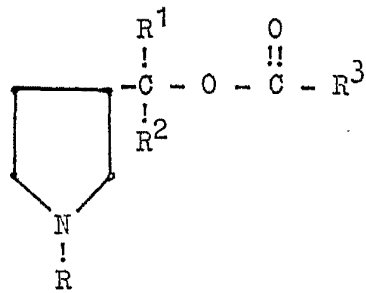
30

341635



Tabla 2

Esteres de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-
disustituidos



341635



TABLA 2

<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>P.E./mm. (P.F.)²C</u>
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	122-124/0,01
C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	107-108/0,005
C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	155-160/0,05
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	90-92/0,02
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	95-96/0,02
i-C ₃ H ₇	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	96-98/0,02
i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	107-109/0,005
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	89-92/0,001
CH ₃ ⁺	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	(168,5-172)

+ El punto de fusión y el análisis son para la sal fumarato.

341635



TABLA 2

A N A L I S I S

<u>C</u> Calculado Encontrado	<u>H</u> Calculado Encontrado	<u>N</u> Calculado Encontrado
74,70 75,08	9,40 9,60	4,84 4,95
73,53 73,45	8,87 8,87	5,36 5,41
77,98 77,64	7,79 7,75	4,33 4,61
73,53 73,73	8,87 8,83	5,36 5,22
74,14 72,25	9,15 9,22	5,09 5,08
76,66 76,65	9,65 9,50	6,39 6,56
75,20 75,28	9,63 9,51	4,62 4,70
74,70 74,97	9,40 9,41	4,84 5,08
63,65 63,83	7,21 7,21	3,71 3,33

341635



Farmacología

El elevado orden de actividad de los agentes activos de la presente invención, según se evidencia mediante pruebas en animales inferiores (representativas de las cuales se reportan en la presente) es indicativo de la utilización en seres humanos también. Se entenderá claramente que la distribución y venta de cualquier compuesto o composición que quede dentro del alcance de la presente invención para su uso en seres humanos, por supuesto, está supe-
10 ditado a la aprobación previa de las agencias gubernamentales, tales como la Administración Federal de Alimentos y Drogas, que son responsables y autorizadas para juzgar sobre dichas cuestiones.

FORMULACION Y ADMINISTRACION

Pueden administrarse cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores, a un cuerpo animal vivo, en cualquiera de numerosas formas, por ejemplo, oralmente, como en cápsulas o
20 tabletas, parenteralmente en forma de soluciones estériles o suspensiones estériles, y en ciertos casos, intravenosamente en forma de soluciones estériles. Los compuestos amino básicos libres, aunque son efectivos, se formulan y se administran preferentemente en la forma de sus sales de adición de ácido no tóxicas o sus sales cuaternarias de amonio, para fines de conveniencia de cristalización, solubilidad incrementada y similares.

Aunque son efectivas cantidades muy pequeñas de los materiales activos de la presente invención, aun tan
30 bajas como 0,1 miligramo, cuando está involucrada una tera-

341635



5 pia menor, o en casos de administración a sujetos que ten-
 gan relativamente poco peso corporal, las dosis unitarias
 usualmente son de cinco miligramos o más, y de preferencia
 de vinticinco miligramos, cincuenta y cien miligramos. De
 10 5 a 50 mg. parecen ser las dosis unitarias óptimas, aunque
 las escalas usuales más amplias parecen ser de 500 mg. por
 dosis unitaria. Los agentes activos de la invención pueden
 combinarse con otros agentes farmacológicamente activos,
 como tampones, antiácidos y similares, para su administra-
 15 ción, y la proporción del agente activo en las composicio-
 nes puede variar ampliamente. Es necesario solamente que
 el ingrediente activo constituya una cantidad efectiva,
 es decir, una cantidad tal, que se obtenga una dosis efec-
 20 tiva adecuada, consistente con la forma de dosis empleada.
 Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosis uni-
 tarias aproximadamente al mismo tiempo. Las dosis individua-
 les exactas así como las dosis diarias, en un caso particu-
 lar, por supuesto se determinarán de acuerdo con los prin-
 cipios médicos establecidos, bajo la dirección de un médi-
 25 co o de un veterinario. Los resultados, por administración
 de estos materiales novedosos, de tal manera, han probado
 ser extremadamente prometedores.

Ejemplos de composiciones dentro de las escalas preferidas dadas, son los siguientes:

25

Cápsulas

30

<u>Ingredientes.</u>	<u>Por cápsula</u>
1.- Ingrediente activo, como sal	25,000 mg.
2.- Lactosa	146,000 mg
3.- Estearato de magnesio	4,000 mg.

6.6.67

341635



Procedimiento:

- 5
- 1.- Se mezclan 1, 2 y 3.
 - 2.- Se muele esta mezcla y se vuelve a mezclar.
 - 3.- Esta mezcla molida se carga en cápsulas de gelatina dura nº 1.

Tabletas

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
1.- Ingrediente activo, como sal	25,0 mg.
10 2.- Almidón de maíz	20,0 mg.
3.- Acido algínico	20,0 mg.
4.- Alginato de sodio	20,0 mg.
5.- Estearato de magnesio	1,3 mg.

Procedimiento:

- 15
- 1.- Se mezclan 1, 2, 3 y 4
 - 2.- Se añade suficiente agua, en porciones, a la mezcla de la etapa 1, con agitación cuidadosa después de cada adición. Dichas adiciones de agua y agitación se continúan hasta que la masa sea de una consistencia que permita su conversión en gránulos húmedos.

20

 - 3.- La masa húmeda se convierte en gránulos haciéndola pasar a través del granulador oscilante, usando un tamiz de malla 8.
 - 4.- Los gránulos húmedos se secan después en horno a 60°C.

25

 - 5.- Los gránulos secos se hacen pasar a través de un granulador oscilante usando un tamiz de malla 10.
 - 6.- Se lubrican los gránulos secos con 0,5% de estearato de magnesio.
 - 7.- Los gránulos lubricados se comprimen en una prensa tableteadora adecuada.

30

341635



Inyección intramuscular .

Ingredientes:

por ml.

- 5
- 1.- Ingrediente activo, como sal 25,0 mg.
 - 2.- Solución tampón isotónica 4,0 c.s. para 2,0 ml.

Procedimiento:

- 10
- 1.- Se disuelve el ingrediente activo en la solución tampón.
 - 2.- Se filtra asépticamente la solución de la etapa 1.
 - 3.- La solución estéril se carga asépticamente en ampollitas estériles.
 - 4.- Se cierran herméticamente las ampollitas bajo condiciones asépticas.

15

Varias modificaciones y equivalentes serán evidentes para quien sea experto en la técnica, y pueden efectuarse en los compuestos, métodos, composiciones y procedimientos de la presente invención, sin separarse del espíritu ni del alcance de la misma y, por consiguiente, debe entenderse que la invención debe limitarse solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

20

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 8 de Agosto de 1.966 con el número 570.722, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30

7.6.67

341635

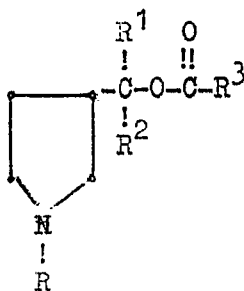


N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituídos-alfa, alfa-disustituídos que tienen la fórmula:

10



15

en donde:

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior de uno a ocho átomos de carbono, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo, fenoxialquilo inferior, fenilamino-alquilo inferior, fenilo y fenilo sustituido,

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de uno a ocho átomos de carbono, fenilalquilo inferior y cicloalquilo,

25 R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido, y

R³ es alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí un 3-pirrolidinometanol 1-sustituído-alfa, alfa-disustituído de la

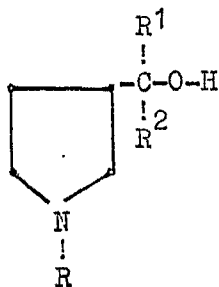
30

341635



fórmula:

5

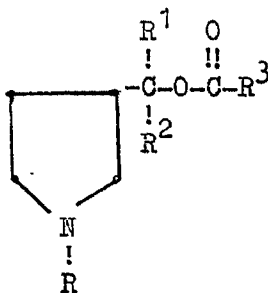


10

en donde los símbolos tienen los valores dados anteriormen-
 te, y un anhídrido de ácido alifático inferior, en un di-
 solvente orgánico inerte que contiene una cantidad catalí-
 tica de piridina anhidra.

2.- Un procedimiento para la preparación de éste-
 res de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituidos-alfa, alfa-di-
 sustituidos que tienen la fórmula:

15



20

en donde:

25

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior
 de uno a ocho átomos de carbono, fenilalquilo inferior, fe-
 nilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo, fenoxialqui-
 lo inferior, fenilamino-alquilo inferior, fenilo y fenilo
 sustituido,

30

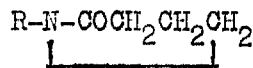
R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, al-
 quilo inferior de uno a ocho átomos de carbono, fenilal-
 quilo inferior, cicloalquilo, fenilo y fenilo sustituido,

7.6.67

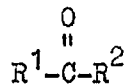


R² se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido, y

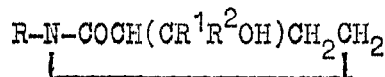
R³ es alquilo inferior de uno a ocho átomos de carbono, que comprende mezclar y hacer reaccionar entre sí una 2-pi-
 5 rrolidona de la fórmula:



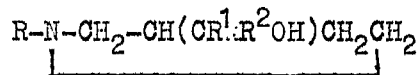
en donde R tiene los valores dados anteriormente, con una
 10 cetona de la fórmula:



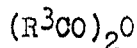
en donde R¹ y R² tienen los valores dados anteriormente,
 15 en presencia de una amida alcalina para dar un 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-2-oxo-alfa, alfa-disustituido de la fórmula:



en donde R, R¹ y R² tienen los valores dados anteriormente,
 20 que se reduce mediante hidruros metálicos a un 3-pirrolidinometanol 1-sustituido-alfa, alfa-disustituido de la fórmula:



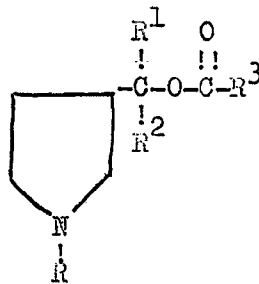
en donde R, R¹ y R² tienen los valores dados anteriormente,
 25 que se esterifica mediante un anhídrido de ácido alifático inferior de la fórmula:



en donde R³ tiene el valor dado anteriormente, para dar és-
 30



terres de la fórmula:



en donde R, R¹, R² y R³ tienen los valores dados anteriormente:

3.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 3-pirrolidinometanoles 1-sustituídos-alfa-alfa-disustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

4 6 MAY. 1968

P.A.

[Handwritten signature]

341635

14.5.68