

Int. Cl: C07D 207/08 · A61k 31/40



343866

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad ~~de nacionalidad~~ norteamericana

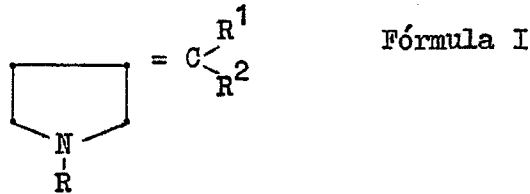
con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia,
Estados Unidos de América

por: " PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA METILENPIRROLIDINA
DISUSTITUIDA EN 3 " (Clase Internacional C07d A61k)



La presente invención se refiere a ciertos nuevos compuestos heterocíclicos de pirrolidina sustituida, y sales de los mismos, y a métodos para prepararlos.

5 Las nuevas pirrolidinas sustituidas de la presente invención tienen la siguiente fórmula estructural:



10 donde R se elige del grupo que consta de hidrógeno, alcohol inferior, fenilalcohol inferior, fenilalcohol inferior sustituidos, cicloalcohol, fenoxialcohol inferior, fenilaminoalcohol inferior y fenilo sustituido, estando limitado dicho alcohol inferior de forma que contenga de
 15 2 a 8 átomos de carbono cuando R¹ y R² son ambas fenilo; R¹ se elige del grupo que consta de alcohol inferior, fenilalcohol inferior, cicloalcohol, fenilo y fenilo sustituido; y R² se elige del grupo que consta de fenilo y fenilo sustituido; y sus sales de amonio cuaternario y de
 20 adición de ácido.

Los compuestos de la invención poseen importante actividad farmacológica, que indica su utilidad para contrarrestar ciertas anomalías fisiológicas del cuerpo de los animales. En particular, poseen actividad farmacológica antidepresiva (o elevadora del humor) del tipo de
 25 la imipramina, y por tanto son útiles como tales. Los compuestos de fórmula (I) demuestran su actividad antidepresiva en ensayos tales como el propuesto por el Dr. Beryl M. Askew, Life Sciences, nº 10, págs. 725-730, 1963.



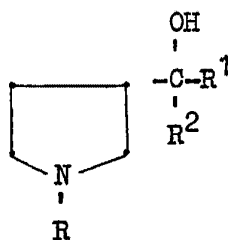
Una ventaja particular de estos compuestos, y de las composiciones que los contienen, es que no presentan inhibición significativa de la monoamina oxidasa, y, en consecuencia, no crearán crisis hipertensivas después de la ingestión de alimentos con muchas proteínas.

Por tanto, un objeto primordial de la invención es proporcionar ciertos compuestos de pirrolidina sustituida, nuevos y útiles, que tienen la fórmula antes descrita, y proporcionar además métodos para prepararlos.

Otros objetos de la invención serán evidentes para las personas versadas en la técnica.

El método preferido para preparar los compuestos de la invención comprende la operación de deshidratar un compuesto de la fórmula siguiente:

15



Fórmula II

20

Los alcoholes de partida de fórmula (II) se pueden obtener por métodos descritos con detalle en la solicitud en tramitación de Carl D. Lunsford y otros, serie n^o , presentada en la misma fecha que la presente, titulada "Esteres de pirrolidinometanoles 1-sustituídos 3-disustituídos.

25

En general, los alcoholes de partida de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de 3-cianopirrolidinas 1-sustituídas o 2-pirrolidinonas 1-sustituídas. La preparación de 3-cianopirrolidinas 1-sustituídas ha sido expuesta en la solicitud serie n^o 493.887, presentada el 7 de -

30

7.9.67



octubre de 1965. Las 2-pirrolidonas 1-sustituidas se preparan por métodos bien conocidos en la técnica.

Utilizando las cianopirrolidinas de fórmula -
 $\text{RNCH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (todos los símbolos según han sido definidos antes en relación con la fórmula I, salvo en que R no puede ser hidrógeno), se hacen reaccionar estos compuestos con un haluro de fenil-magnesio, un haluro de fenil-magnesio sustituido, o con un aril-metal, tal como fenil-litio. Esta reacción lleva a la producción de una 3-benzoilpirrolidina 1-sustituida o una benzoilpirrolidina 1-sustituida 3-sustituida, de fórmula $\text{R-N-CH}_2\text{CH}(\text{COR}^2)\text{CH}_2\text{CH}_2$. Luego se hace reaccionar la 3-benzoilpirrolidina 1-sustituida o la benzoilpirrolidina 1-sustituida 3-sustituida, con un exceso de un haluro metálico de alcohol inferior, fenilo, fenilalcoholo, fenilalcoholo sustituido o cicloalcoholo, o es reducida mediante reducción con hidruro metálico, dando un 3-pirrolidinometanol 1-sustituido alfa, alfa-disustituido, de fórmula $\text{R-N-CH}_2\text{CH}_2(\text{CR}^1\text{R}^2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$.

Cuando en la fórmula I R es hidrógeno, el compuesto se prepara partiendo de un 1-bencil-alfa, alfa-disustituido-3-pirrolidinometanol preparado como se ha descrito antes, separándose el grupo bencilo por hidrogenolisis, como se describe en el siguiente ejemplo de preparación.

Preparación: Producto: alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol

Una solución de 129 g (0,46 moles) de 1-bencil-alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol en 150 ml de etanol al 95% fué puesta en el recipiente de reacción del aparato de reducción catalítica, y se añadieron 6 g de -



catalizador de paladio en carbón orgánico al 10%. La mezcla fué calentada hasta 70°C y agitada con hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno (aproximadamente 2 horas). Después de enfriar se filtró la suspensión y se evaporó el disolvente. El residuo fué destilado a presión reducida, y se recogió la fracción que hervía a de 111 a 113°C/0,02 mm. El aceite viscoso, incoloro, que solidificó al enfriar (p.f. de 80 a 100°C) pesó 52 g (rendimiento, 59%).

10 Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{17}NO$: C, 75,35; H, 8,96; N, 7,32
Hallado: C, 75,18; H, 9,06; N, 7,37

15 Cuando se usa la 2-pirrolidinona 1-sustituída de fórmula $R-N-COCH_2CH_2CH_2$ (o según se ha indicado antes en relación con la fórmula 1), la reacción inicial es con una cetona de fórmula R^1COR^2 . La reacción se efectúa en amoniaco líquido, en presencia de una álcali-amida como agente de condensación, dando un 1-sustituído-2-oxo-alfa, alfa-disustituído-3-pirrolidinometanol de fórmula $R-N-COCH(CR^1R^2OH)CH_2CH_2$. El alcohol así formado es reducido mediante reducción con hidruro metálico, dando un 1-sustituído-alfa, alfa-disustituído-3-pirrolidinometanol de fórmula $R-N-CH_2CH(CR^1R^2OH)CH_2CH_2$.

20 La reacción de deshidratación se puede efectuar mezclando un alcohol de fórmula (II) con un ácido, incluyendo el uso de un compuesto que sea capaz de formar un ácido in situ, en la mezcla de reacción en cuestión. Es ventajoso usar un ácido fuerte, mineral u orgánico, tal como un haluro de hidrógeno, por ejemplo ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico, ya sea concentrado o diluido, o en mezcla con ácido acético, ácido tricloroacético, o un ácido

25

30

7.9.67



sulfónico tal como ácido bencenosulfónico o p-toluenosulfónico, o un compuesto que sea capaz de formar un ácido fuerte en la mezcla de reacción, transcurriendo así la deshidratación de forma especialmente fácil y suave. Como ejemplo de este último tipo de compuestos, se pueden mencionar los haluros de ácidos inorgánicos tales como cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo y haluros de ácido - fosfórico, tal como oxiclорuro de fósforo y tricloruro de fósforo, haluros de ácido orgánico tales como cloruro de acetilo y cloruro de benzoílo, y anhídridos de ácido tales como trióxido de azufre, y similares.

Además, a veces se pueden usar para efectuar la deshidratación ácidos más débiles, o compuestos que son capaces de formar ácidos más débiles en la mezcla de reacción. Se pueden mencionar como ejemplos los ácidos fosfóricos, especialmente el ácido fosfórico diluido, ácido dicloroacético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido bórico, triacetato de ácido bórico, y similares.

Dicha deshidratación se puede efectuar en muchos casos con cantidades incluso muy pequeñas de dichos ácidos o compuestos formadores de ácidos, y según modificación especialmente conveniente del método, en la operación de deshidratación se usa tal ácido o compuesto en cantidad sustancialmente menor que la equivalente al material de partida saturado sustituido con hidroxilo. De esta forma se evita o limita la formación de productos secundarios que podrían resultar de la deshidratación en caso contrario.

30

Además, se ha hallado que la deshidratación trans

7.9.67

- 6 -

343866



curre de forma especialmente fácil y suave cuando es efectuada en presencia de un agente capaz de captar el agua liberada en la reacción, tal como sulfato sódico o similares.

5 Análogamente, a veces es ventajoso emprender la operación de deshidratación en presencia de un disolvente. Son ejemplos de disolventes adecuados los hidrocarburos, especialmente los hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, o xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, alcanoles tales como metanol y etanol, 10 éteres, ácido acético, y similares.

 En muchos casos, la deshidratación transcurre suavemente incluso a temperatura ambiente, y, especialmente en los casos en que la deshidratación se efectúa mediante un ácido fuerte o un compuesto capaz de formar tal ácido fuerte en la mezcla de reacción en cuestión, en cantidad aproximadamente equivalente a la cantidad de material de partida saturado sustituido con hidroxilo, o en exceso. En algunos casos, es ventajoso efectuar la deshidratación con enfriamiento, para limitar la formación de productos 15 secundarios.

 Para asegurar un tiempo de reacción razonable, en otros casos puede ser conveniente prescindir del enfriamiento de la mezcla de reacción, o incluso emprender la deshidratación a una temperatura elevada, por ejemplo 25 en las proximidades del punto de ebullición del disolvente elegido para la operación de deshidratación, por ejemplo hasta aproximadamente 120°C. Sin embargo, no se forman ni es necesario que se formen cantidades sustanciales de productos secundarios, incluso a tales temperaturas - 30



elevadas, siendo solo necesario que el ácido o compuesto que proporciona ácido sea usado, en el caso de mayores - temperaturas, en cantidad sustancialmente menor que la - equivalente al compuesto hidroxílico saturado de partida.

5 Para ilustrar el procedimiento preferido de la presente invención, se presenta el siguiente ejemplo específico.

Ejemplo 1A

Se preparó 3-etilfenilmetilénpirrolidina mezclando 6,0 g (0,029 moles) de alfa-etil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol y 60 ml de ácido clorhídrico 6N. La mezcla de reacción fué calentada hasta la temperatura de reflujo y tratada a reflujo durante 16 horas, y enfriada y hecha básica con hidróxido sódico al 25%. Se separó en el fondo una capa aceitosa que fué extraída con un disolvente tal como éter, y los extractos combinados fueron lavados varias veces con agua fría. El éter, que actuó como disolvente y no participó en la reacción, fué evaporado después, y el aceite residual fué destilado a presión reducida, y la fracción que hervía a de 75 a 77°C/0,02 mm fué recogida; el aceite incoloro, no viscoso, pesó 3,5 g (rendimiento del 64%).

Análisis.- Calc. para $C_{13}H_{17}N$: C, 83,37; H, 9,15

Hallado: C, 83,18; H, 8,95

25

Ejemplo 1B

Producto: clorhidrato de 1-etil-3-difenilmetilénpirrolidina. A 150 ml de HCl 6 N se añadieron 20 g (0,07 moles) de alfa, alfa-difenil-1-etil-3-pirrolidinometanol,



que fué tratado a reflujo durante la noche con agitación magnética. Luego fué enfriada la mezcla de reacción con un baño de hielo, y sometida a extracción dos veces con éter. La capa ácida acuosa fué separada, hecha básica con NaOH al 50% (en frio), y sometida a extracción varias veces con éter. Los extractos en éter fueron combinados, lavados con agua y secados sobre Na_2SO_4 . Los extractos en éter fueron evaporados, y el residuo aceitoso fué cristalizado por reposo. El aceite fué destilado bajo vacío, a un p. eb. de 135 a 140°C/0,15 mm. Una segunda destilación, a un p. eb. de 120 a 124°C/0,015 mm, dió un aceite que cristalizó como base libre, p.f. de 45 a 46°C. El aceite (o base libre cristalizada) fué disuelto en éter etílico anhidro, y fué convertido en sal de HCl por adición de HCl etéreo. El frotamiento dió cristales blancos que podían ser recristalizados con una mezcla de etanol absoluto-éter. La sal fundía a de 191 a 192°C. El rendimiento fué 14 g (75%).

Análisis.- Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NCl}$: C, 76,11; H, 7,40; N, 4,67;
 Cl, 11,82
 Hallado: C, 75,91; H, 7,54; N, 4,73;
 Cl, 11,68

En general, el producto de reacción puede ser aislado como se ha indicado en los ejemplos anteriores, o de cualquier forma adecuada. Así, el producto básico puede ser recogido en ácido, separándose del mismo el material neutro por extracción de la solución acuosa con un disolvente orgánico (por ejemplo éter, acetato de etilo o tolueno), y liberándose el producto básico de la solución ácida, haciendo a la solución fuertemente básica. El pro-

7.9.67



ducto así liberado puede ser recogido en un disolvente -
orgánico (por ejemplo éter, cloroformo, acetato de etilo
o tolueno), secado sobre una sal anhidra que forme un hi-
drato (por ejemplo sulfato sódico, carbonato potásico o
5 sulfato cálcico), concentrado y destilado bajo vacío.

Los compuestos de la invención (fórmula I) pue-
den ser convertidos en, y son empleados más conveniente-
mente en forma de, sales de adición de ácido o sales de
amonio cuaternario, no tóxicas y farmacéuticamente acepta-
bles. Tales sales tienen también una solubilidad en agua
10 perfeccionada. Aunque se prefieren las sales no tóxicas,
se puede preparar cualquier sal para ser usada como pro-
ducto químico intermedio, tal como en la preparación de
otra sal no tóxica. Como alternativa, los compuestos de
15 base libre de fórmula (I) pueden ser convertidos convenien-
temente en sus sales de amonio cuaternario o de adición -
de ácido, por reacción de la base libre con el ácido o -
éster ácido elegido, por ejemplo un haluro, sulfato o sul-
fonato de alcoholo, cicloalcoholo, alquenilo, cicloalque-
nilo o aralcoholo, preferiblemente en presencia de un di-
20 solvente orgánico inerte respecto a reaccionantes y pro-
ductos de reacción, bajo las condiciones de reacción. Los
ácidos que se pueden usar para preparar las sales no tóxi-
cas preferidas de adición de ácido son aquellos que, cuan-
do son combinados con las bases libres, producen sales cu-
25 yos aniones son relativamente inocuos para el organismo
animal, en dosis terapéuticas de las sales, de manera que
las propiedades fisiológicas beneficiosas inherentes a las
bases libres no sean viciadas por efectos secundarios atri-
30 buibles a los aniones.



Las sales de adición de ácido apropiadas son -
aquellas derivadas de ácidos minerales tales como ácido -
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido
níttrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y de ácidos
5 orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido
láctico, ácido fumárico y ácido tartárico. Las sales de
amonio cuaternario se obtienen, por ejemplo, por adición
de ésteres alcohólicos, dicloalcohólicos, alquenílicos,
10 cicloalquenílicos o aralcohólicos de ácidos sulfónicos or
gánicos, a la forma de base libre de los compuestos amíni
cos terciarios elegidos. Entre los ésteres alcohólicos,
cicloalcohólicos, alquenílicos, cicloalquenílicos o aral-
cohólicos usados se incluyen compuestos tales como cloru-
ro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, bromu-
15 ro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de alilo, bromu-
ro de alilo, sulfato de dimetilo, bencenosulfonato de me-
tilo, p-toluenosulfonato de metilo, haluros de bencilo ta
les como cloruro de p-clorobencilo y cloruro de p-nitro-
bencilo, y similares.

20 Las sales de adición de ácido se preparan disol
viendo la base libre en una solución acuosa que contenga
el ácido apropiado, y aislando la sal por evaporación de
la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el áci
do elegido en un disolvente orgánico, en cuyo caso corrien
25 temente se separa la sal directamente, o puede ser recupe
rada de la forma usual, por concentración de la solución
o métodos similares. A la inversa, la base libre puede ser
obtenida de forma usual, neutralizando la sal de adición
de ácido con una base apropiada, tal como amoniaco, hidró-
30 xido amónico, carbonato sódico o similares, extrayendo la

7.9.67



base liberada con un disolvente adecuado, ilustrado por el acetato de etilo o benceno, secando el extracto y evaporando hasta sequedad o sometiendo a destilación fraccionada, o de otra forma usual.

5 Los términos, tal como aquí se usan para definir los símbolos, en cualquiera de las fórmulas antes indicadas, o cuando aparecen en otras partes de la memoria descriptiva y reivindicaciones, tienen el siguiente significado:

10 En "alcoholo inferior" se incluyen los radicales de cadena rectilínea y ramificada de hasta 8 átomos de carbono, inclusive, y está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

15 En "cicloalcoholo" se incluyen primordialmente los radicales alcohólicos cíclicos que contienen de 3 hasta 9 átomos de carbono, inclusive, abarcando grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, propilciclopentilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Un radical "fenilo sustituido" es un radical fenilo sustituido con un radical o radicales que no sean reactivos ni interfieran de otra forma, bajo las condiciones de reacción, incluyéndose entre tales radicales el alcoholo inferior, alcoholo inferior, di-alcoholo inferior-amino, trifluorometilo, halo y similares. Los radicales fenilo sustituido no tienen, preferiblemente, más de 1 a 3 sustituyentes tales como los antes indicados, y además estos sustituyentes pueden estar en las diversas posiciones disponibles del núcleo de fenilo, y cuando hay más

SECRET

de un sustituyente presente, pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar en diversas combinaciones de posiciones, los unos en relación con los otros. Los sustituyentes alcoxi inferior, alcoholo inferior y di-alcoholo inferior-amino tienen preferiblemente, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono, que se pueden disponer como cadenas rectilíneas o ramificadas. El máximo preferido es un total de 9 átomos de carbono en todos los sustituyentes del anillo, llegando a un total de 15 átomos de carbono en el radical.

10 Los siguientes ejemplos se presentan a título de ilustración solamente, y no se han de considerar como limitativos.

Ejemplo 1C

Producto: 3-(alfa-metilbencilidén)-pirrolidina.

15 Una solución de 31 g de clorhidrato de alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol en 50 ml de HCl 12N fué preparada y calentada en un baño de vapor de agua, durante 15 min. La solución fué enfriada, diluída con agua de hielo y tratada con hidróxido sódico frío al 25%, hasta

20 ser básica. Se produjo un precipitado gomoso que fué extraído con cloroformo, y luego secado sobre sulfato de magnesio y evaporado bajo presión reducida, hasta formar un aceite. El producto destilaba a de 160 a 162°C/15 mm; rendimiento 14,6 g (62%). El espectro de resonancia magnética nuclear indicó que el producto era una mezcla de isómeros.

25 Análisis.- Calc. para $C_{12}H_{15}N$: C, 83,19; H, 8,73; N, 8,09
Hallado: C, 83,08; H, 8,71; N, 8,04.

Ejemplo 2

Producto: clorhidrato de 1-bencil-3-difenilme-

7.9.67

- 13 -

343866



tilénpirrolidina.

Se mezcló 1-bencil-alfa, alfa-difenil-3-pirro-
lidinometanol (34,4 g, 0,10 moles) con 250 ml de HCl 6N
y 50 ml de etanol al 95%, se agitó, se calentó a la tem-
5 peratura de reflujo y se trató a reflujo durante la no-
che. Se separó en el fondo una capa aceitosa, al enfriar.
La capa aceitosa fué separada y repartida entre una solu-
ción cáustica diluída y éter. La capa etérea fué separada,
lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtra-
10 da y concentrada por evaporación. El producto fué un acei-
te, y se formó con él una sal clorhidrato, preparando una
solución en isopropanol y tratándola con HCl etéreo. La
sal recristalizó finalmente como forma cristalina blanca,
de isopropanol que contenía trazas de acetona, y fué seca
15 da bajo vacío hasta un punto de fusión final de 167 a -
168°C. Rendimiento de los cristales blancos: 20,8 g, 57,5%.
Análisis.- Calc. para $C_{24}H_{24}ClN$: C, 79,65; H, 5,58; N, 3,87
Hallado: C, 79, 59; H, 6,65; N, 3,84.

Ejemplo 3

20 Producto: clorhidrato de 3-difenilmetilénpirroli-
dina.

Una mezcla de alfa, alfa-difenil-3-pirrolidino-
metanol (21,4 g, 0,08 moles) y 300 ml de HCl 6N fué prepa-
rada y calentada hasta la temperatura de reflujo. La des-
25 hidratación tuvo lugar rápidamente, precipitando como -
producto la sal clorhidrato, Se dejó enfriar la mezcla de
reacción, y el producto fué separado por filtración con
succión, lavado con agua y secado bajo vacío. Al recrista-
lizar con agua con trazas de isopropanol, el producto te-



sódico al 25%. El aceite que se separó fué extraído con benceno, y los extractos combinados fueron lavados varias veces con agua. Una vez evaporado el disolvente, el aceite residual fué destilado a presión reducida, y la fracción que hervía a de 105 a 107°C/0,07 mm fué recogida. El aceite no viscoso, incoloro, pesó 4,1 g (rendimiento del 73%).

5

Análisis.- Calc. para $C_{18}H_{25}N$: C, 84,65; H, 9,87
Hallado: C, 84,68; H, 10,08.

Ejemplo 6

10 Producto: 1-(2-feniletíl)-3-difenilmetilénpirrolidina.

Una solución que contenía 16,0 g (0,045 moles) de 1-(2-feniletíl)-alfa, alfa-difenil-3-pirrolidinometanol, 125 ml de HCl 6N y 75 ml de etanol, fué tratada a reflujo con agitación durante 6 horas. Al enfriarse se separó un aceite, que fué repartido entre agua y éter, y luego fué hecho básico con K_2CO_3 . Los extractos etéreos fueron secados sobre Na_2SO_4 , filtrados, evaporados, y el aceite restante fué destilado bajo vacío, p.eb. de 197 a 200°C/7,5 μ , produciendo 8,3 g de aceite viscoso. Se analizó una muestra del aceite.

15

20

Análisis.- Calc. para $C_{25}H_{25}N$: C, 88,45; H, 7,42; N, 4,13
Hallado: C, 88,33; H, 7,33; N, 4,30.

De la misma forma que el método de deshidratación antes descrito, y en particular de acuerdo con los ejemplos anteriores, se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de los reaccionantes indicados: (a) 1-etil-3-ciclohexilfenilmetilénpirrolidina del 1-etil-alfa-ciclohexil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (b) 1-metil-

25



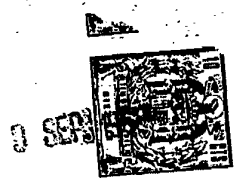
3-ciclohexilfenilmetilénpirrolidina del 1-metil-alfa-ciclohexil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (c) 1-(2-feniletíl)-3-difenilmetilénpirrolidina del 1-(2-feniletíl)-alfa, alfa-difenil-3-pirrolidinometanol; (d) 1-(o-clorobencil)-3-di-(p-metoxifenil)-metilénpirrolidina del 1-(o-clorobencil)-alfa, alfa-di-(p-metoxifenil)-3-pirrolidinometanol; (e) 1-ciclohexil-3-metilfenilmetilénpirrolidina del 1-ciclohexil-alfa-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (f) 1-(2-fenoxietíl)-3-(p-clorofenil)-fenilmetilénpirrolidina del 1-(2-fenoxietíl)-alfa-(p-clorofenil)-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (g) 1-(2-fenilaminoetil)-3-(m-trifluorometilfenil)-fenilmetilénpirrolidina del 1-(2-fenilaminoetil)-alfa-fenil-alfa-(m-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinometanol; (h) 1-fenil-3-(o-clorofenil)-fenilmetilénpirrolidina del 1-fenil-alfa-(o-clorofenil)-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (i) 1-(o-tolil)-3-(o-metoxifenil)-fenilmetilénpirrolidina del 1-o-tolil-alfa-(o-metoxifenil)-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (j) 1-etil-3-di-(p-tolil)-metilénpirrolidina del 1-etil-alfa, alfa-di-(p-tolil)-3-pirrolidinometanol; (k) 1-etil-3-etil-(p-dimetilaminofenil)-metilénpirrolidina del 1-etil-alfa-etil-alfa-(p-dimetilaminofenil)-3-pirrolidinometanol; (l) 1-metil-3-fenil-(p-tolil)-metilénpirrolidina del 1-metil-alfa-fenil-alfa-(p-tolil)-3-pirrolidinometanol; (m) 1-metil-3-fenilmetilénpirrolidina del 1-metil-alfa-fenil-3-pirrolidinometanol; (n) 3-fenil-3-(m-trifluorometilfenil)-metilénpirrolidina del alfa-fenil-alfa-(m-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinometanol; (o) di-(p-tolil)-metilénpirrolidina del alfa, alfa-di-(p-tolil)-3-pirrolidinometanol.

30

La actividad de los agentes farmacológicamente

7.9.67

- 17 - 343866



activos de la presente invención, como lo pone en evidencia los ensayos en animales inferiores, es indicativa de utilidad en seres humanos, así como en animales inferiores. Sin embargo, se entenderá claramente que la distribución y venta de cualquier compuesto o composición que caiga dentro del ámbito de la presente invención, para su uso en seres humanos, habrá de ser emprendida con la previa - aprobación de los organismos gubernamentales apropiados, tal como la Administración Federal de Alimentos y Drogas, de los EE.UU., que son responsables y están autorizados para juzgar sobre tales cuestiones.

Las cantidades eficaces de cualquiera de los - anteriores compuestos farmacológicamente activos de fórmula (I) puede ser administrada a un cuerpo animal viviente, para fines terapéuticos, según las maneras usuales de administración y en formas usuales, tal como soluciones, emulsiones, suspensiones, píldoras, tabletas y cápsulas. Los compuestos pueden ser administrados solos o en combinación con otros agentes farmacológicamente eficaces, tales como analgésicos, sedantes, antiácidos, tranquilizadores, etc, así como tampones y los vehículos o diluyentes farmacéuticos usuales.

Aunque unas cantidades muy pequeñas de los materiales activos de la presente invención son eficaces cuando se trata de una terapia pequeña, o en casos de administración a sujetos que tengan un peso del cuerpo relativamente pequeño, las dosis unitarias son usualmente de 5 mg o más, y preferiblemente de 25, 50 o 100 mg, o incluso - más, dependiendo, desde luego, de la emergencia de la situación y del resultado concretamente deseado. Lo óptimo




parece ser de 5 a 50 mg por dosis unitaria, o los intervalos usuales más amplios parecen ser de 1 a 100 mg por dosis unitaria. Los ingredientes activos de la invención pueden ser combinados con otros agentes farmacológicamente activos, como se ha indicado antes. Solo es necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad eficaz, es decir, tal que se obtenga una dosis eficaz adecuada - consistente con la forma de dosificación empleada. Evidentemente, se pueden administrar a aproximadamente el mismo tiempo varias formas de dosis unitarias. Las dosis individuales exactas, así como las dosis diarias, serán determinadas, desde luego, según los principios médicos normales, bajo la dirección de un médico o veterinario.

Para las personas versadas en la técnica serán evidentes diversas modificaciones y equivalentes, que pueden ser hechas en los compuestos, métodos y procedimientos de la presente invención sin salir de su ámbito ni de su espíritu, y por tanto se ha de entender que la invención solo ha de ser limitada por el ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 8 de Agosto de 1.966, bajo el número 570.695, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

343866

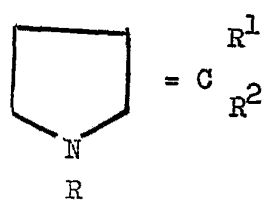
27 A 

N O T A

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:

5

1.- Procedimiento para producir una metilénpirrolidina disustituída en 3, que tiene la fórmula siguiente:



10

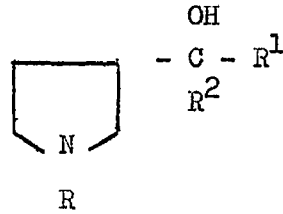
donde R es elegida del grupo que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior sustituido, cicloalcoholo, fenoxi-alcoholo inferior, fenilamino-alcoholo inferior y fenilo sustituido, estando limitado dicho alcoholo inferior a los que contienen de 2 a 8 átomos de carbono, cuando R¹ y R² son fenilo ambas; R¹ es elegida del grupo que consta de alcoholo inferior, fenil-alcoholo inferior, cicloalcoholo, fenilo y fenilo sustituido; y R² es elegida del grupo que consta de fenilo y fenilo sustituido; y sus sales de amonio cuaternario y de adición de ácido; el cual procedimiento comprende la etapa

15

343866



de hacer reaccionar un pirrolidinometanol disustituído en 3, que tiene la fórmula siguiente:



siendo R, R¹ y R² igual que se han definido antes, con un ácido, para provocar la separación de agua y formación de una metilénpirrolidina que tiene la fórmula antes indicada.


2.- Procedimiento para producir una metilénpirrolidina disustituída en 3.

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

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

/Madrid, 27 AGO. 1938

P.A.



343866

1-8-68

PBG.