

SECCION TECNICA
CLASIFICACION, P. C.
CL. C-07 A-61
SER. D 1

P.- 42.099

AHR Case
118 A

308555

Memoria descriptiva

2 JUL 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA 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

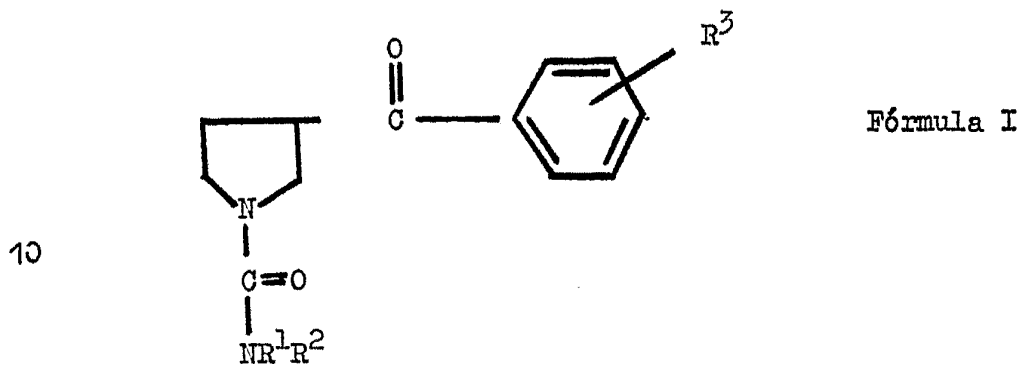
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CARBAMOIL-
3-AROILPIRROLIDINAS"

(Clase internacional C07d)

8.7.69.

La presente invención se refiere a un método para fabricar 1-carbamoil-3-aroilpirrolidinas.

La invención está relacionada particularmente con la preparación de 1-carbamoil-3-aroilpirrolidinas representadas por la fórmula estructural general siguiente:



15 en donde R¹ y R² se seleccionan cada una del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior y arilo, y R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno que tiene un peso atómico menor de 80 y trifluorometilo.

20 Los compuestos preparados según la invención, que tienen la fórmula anterior I, tienen actividad farmacodinámica útil. Más específicamente, los compuestos de esta invención tienen actividad anticonvulsiva según se mide mediante procedimientos farmacológicos corrientes en animales. Ejemplares de la actividad mostrada por los compuestos de esta invención después de inyección intraperitoneal en ratones, es la abolición del componente extensor tónico del patrón de ataque contra la estimulación cornea utilizando la técnica de ataque por electrochoque supramáximo reconocido de Toman J. E. P. y otros, J. Neurophysiol 9, 47 (1946).

30
15.2.71.

Los compuestos preferidos de la presente in-



vención y sus valores DE_{50} expresados en términos de mg./kg., determinados en ratones mediante el procedimiento descrito antes, son como sigue:

5	Ejemplo 4	DE_{50} 88 mg./kg.
	Ejemplo 5	DE_{50} 100 mg./kg.
	Ejemplo 10	DE_{50} 75 mg./kg.
	Ejemplo 6	DE_{50} 80 mg./kg.

10 En la definición de los símbolos en la fórmula anterior I, y dondequiera que aparezcan a través de esta descripción, los términos tienen los siguientes significados:

15 El término "alquilo inferior" como se usa aquí, incluye 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.

20 El término "cicloalquilo inferior" como se usa aquí, incluye radicales primariamente cíclicos que contienen de tres hasta nueve átomos de carbono inclusive, y que comprenden grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclopentilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 Un radical "arilo" se refiere a un radical fenilo insustituído o a un radical fenilo sustituido por cualquier radical o radicales que no sean reactivos ni interfieran de otra manera bajo las condiciones de la reacción, dichos radicales incluyendo alcoxi inferior, alquilo inferior, trifluorometilo, halógeno y similares.

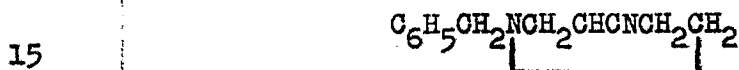
30
8.7.69.



Los radicales arilo de preferencia tienen no más de uno a tres sustituyentes como los mencionados antes y, adicionalmente, estos sustituyentes pueden estar en las diversas posiciones disponibles del núcleo de arilo y, cuando está presente más de un sustituyente, pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en diversas combinaciones de posición uno con respecto al otro.

Un radical "arilo" tiene la fórmula $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-arilo
 Los compuestos de la invención se preparan mediante la siguiente serie de etapas:

(1) Una 1-benzil-3-cianopirrolidina de la fórmula



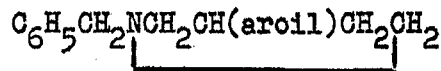
preparada como se describió en la patente americana 3.318.908, se hace reaccionar con un ligero exceso de un halogenuro de arilmagnesio de la fórmula

Arilo-Mg-X

en donde X es cloro o bromo, bajo las condiciones de reacción usadas generalmente cuando se lleva a cabo una reacción de Grignar utilizando éter anhidro como medio de reacción y el complejo de reacción siguiendo el período de reacción se descompone utilizando solución cáustica diluida para dar una 1-benzil-3-aroilpirrolidina.

(2) La 1-benzil-3-aroilpirrolidina de la fórmula

8.7.69.



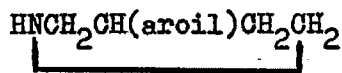
5 preparada como en la etapa 1, se hace reaccionar después con un ligero exceso de bromuro de cianógeno en un solvente orgánico inerte, seco, ilustrativamente cloroformo; el solvente se evapora después de que se completa la reacción y la 1-ciano-3-aroilpirrolidina residual se hidroliza sin purificación adicional ni aislamiento en ácido clorhídrico 4 normal al reflujo, a una 1-carbamoil-3-aroilpirrolidina, que está dentro del alcance de esta invención como se representa por la fórmula I dada anteriormente.

10 (3) La 1-carbamoil-3-aroilpirrolidina de la fórmula



20 preparada como en la etapa 2, se hidroliza a una 3-aroilpirrolidina mediante reflujo prolongado durante un período de alrededor de 48 horas a alrededor de 72 horas, utilizando ácido clorhídrico concentrado. En un procedimiento modificado, las 3-aroilpirrolidinas pueden obtenerse directamente de las 1-ciano-3-aroilpirrolidinas residuales preparadas como en la etapa 2, poniendo al reflujo el material en ácido clorhídrico concentrado durante períodos de hasta 72 horas.

25 (4) Las 3-aroilpirrolidinas de la fórmula



30 preparadas como en la etapa 3, se hacen reaccionar entonces.
8.7.69.



ces con diversos reactivos incluyendo isocianatos de al-
 quilo inferior, isocianatos de arilo, halogenuros de N,N-
 alquilo inferior-carbamoilo, y halogenuros de N,N-diarilo-
 carbamoilo para dar los compuestos novedosos de la pre-
 sente invención comprendidos por la fórmula I.

La anterior es una descripción general de la
 forma de preparar los compuestos de esta invención. Los
 siguientes ejemplos ilustran la preparación de compues-
 tos específicos, pero no deben tomarse como una limita-
 ción del alcance de la invención señalada en la fórmula
 I.

EJEMPLO I

Hidrato de Clorhidrato de 1-benzil-3-benzoilpirrolidina

A una solución agitada de 544 gramos (3,0 mo-
 les) de bromuro de fenil-magnesio en 1,5 litros de éter
 seco, se añaden 279 gramos (1,5 moles) de 1-benzil-3-cia-
 nopirrolidina en 400 ml. de éter seco a un regimen que
 mantenga el reflujo moderado. Se agita la mezcla durante
 dos horas a la temperatura ambiente, después de que se
 completa la adición, se enfría y se trata con 151 gramos
 (3,0 moles) de cloruro de amonio en 900 ml. de agua. Des-
 pués de que se evapora el éter, se calienta la suspensión
 acuosa sobre un baño de vapor durante varias horas para
 asegurar la hidrólisis de la cetimina. La mezcla se ex-
 trae a continuación con éter y los extractos combinados
 se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio.
 El solvente se evapora y el solvente residual se destila
 a presión reducida. El aceite amarillo claro que hierve
 a 172-175°C./0,08 mm., pesa 210 gramos (rendimiento de
 53%). Una porción de la base libre (6 gramos) se trata

30
 8.7.79.



con HCl 3 normal y el clorhidrato cristalino blanco que se forma se recrystaliza en agua. La sal pesa 2,6 gramos y funde a 116-118,5°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{22}NO_2Cl$:

5 C, 67,59; H, 6,93; N, 4,38

Encontrado: C, 67,85; H, 6,94; N, 4,42

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 1-benzil-3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina

10

A una solución de Grignard agitada, preparada a partir de 32,4 gramos (1,3 moles) de magnesio, 300 gramos (1,3 moles) de benzo-trifluoruro de m-bromo en 450 ml. de éter, se añaden 186 gramos (1,0 mol) de 1-benzil-cianopirrolidina en 200 ml. de éter seco, a un regimen que mantiene el reflujo moderado. Se agita la mezcla al reflujo durante una hora, se enfría y se trata con una solución de 70 gramos (1,3 moles) de cloruro de amonio en 600 ml. de agua. Después que se evapora el éter, se calienta la mezcla durante una hora en un baño de vapor para asegurar la hidrólisis de la cetimina. La mezcla se extrae con éter y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente. El aceite residual se destila a presión reducida y la fracción que hierve a 165-167°C./0,07 mm., se recoge. El aceite amarillo claro pesa 123 gramos (rendimiento de 37%). Una porción (23 gramos) del producto se vuelve a destilar lentamente y la fracción que hierve a 148 - 150°C./0,04 mm., se recoge. El aceite pesa 16 gramos. Una porción (10 gramos) del aceite se disuelve en éter y se

15

20

25

30

8.7.69.



21,

trata con cloruro de hidrógeno etéreo. El clorhidrato blanco que se forma funde a 158-160,5°C. y pesa 9,8 gramos después de que se recristaliza en metiletilcetona.

Análisis calculado para $C_{19}H_{19}NOClF_3$:

5 C, 61,70; H, 5,18; N, 3,79

Encontrado: C, 61,75; H, 5,15; N, 3,99

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 1-benzil-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina

10 A una solución de Grignard agitada, preparada a partir de 42,5 gramos (1,76 moles) de magnesio, 308 gramos (1,76 moles) de p-fluorobromobenceno en 700 ml. de éter, se añaden 164 gramos (0,88 mol) de 1-benzil-3-cianopirrolidina en 100 ml. de éter seco a un regimen que

15 mantenga un reflujo moderado. Se agita la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente, se enfría y se trata con una solución de 94 gramos (1,8 moles) de cloruro de amonio en 500 ml. de agua. La suspensión resultante se agita y se calienta en un baño de vapor durante 16 horas,

20 se enfría y se trata con 500 gramos de NaOH al 50%. Se añade tolueno al matraz y la mezcla se calienta durante una hora en un baño de vapor para asegurar la hidrólisis de la cetimina. La suspensión se filtra y la torta se lava con tolueno. La capa orgánica se separa, se lava con

25 agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el solvente y el aceite residual se destila a presión reducida. La fracción que hierve a 169-170°C./0,05 mm., pesa 103 gramos (rendimiento de 41%). Una porción de la base libre (7,6 gramos) se disuelve en éter isopropílico y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. La sal pesa 5,3

30

8.7.69.



gramos y funde a 163-165°C. después de que se recristaliza en una mezcla de isopropanol-éster isopropílico.

Análisis calculado para $C_{18}H_{19}ClFNO$:

C, 67,60; H, 5,99; N, 4,38

5 Encontrado: C, 67,82; H, 5,95; N, 4,54

Utilizando el procedimiento del ejemplo 3 anterior, se preparan los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida señalados:

10 1-bencil-3-(p-etilbenzoil)-pirrolidina, haciendo reaccionar 1-bencil-3-cianopirrolidina y bromuro de p-etilfenilmagnesio.

1-bencil-3-(p-clorobenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar 1-bencil-3-cianopirrolidina y bromuro de p-clorofenilmagnesio.

15

EJEMPLO 4

3-benzoil-1-carbamoilpirrolidina

A una solución agitada de 68,8 gramos (0,65 mol) de bromuro de cianógeno en un litro de cloroformo, se añaden 148 gramos (0,56 mol) de 1-bencil-3-benzoilpirrolidina en 200 ml. de cloroformo durante un período de cinco horas. Después que se completa la adición, se pone al reflujo la solución durante una hora y después se evapora el solvente a presión reducida. El aceite residual se trata con 1600 ml. de HCl 4 normal y se pone al reflujo durante 16 horas. Se enfría la mezcla y se extrae con éter. La capa acuosa se trata con NaOH y después se extrae con cloroformo. El cloroformo se evapora y el aceite residual que cristaliza por reposo se recristaliza en acetato de etilo utilizando carbón. El producto pesa 57 gra-

30

8.7.69.



mos (rendimiento de 58%). El material funde a 127,5 -
128,5°C. después que se recristaliza en acetato de etilo.

Análisis calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_2$:

C, 66,03; H, 6,46; N, 12,83

5 Encontrado: C, 65,83; H, 6,48; N, 12,71

EJEMPLO 5

1-carbamoil-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina

A una solución agitada de 44,6 gramos (0,43
10 mol) de bromuro de cianógeno en 400 ml. de cloroformo, se
añaden 95 gramos (0,33 mol) de 1-bencil-3-(p-fluoroben-
zoil)-pirrolidina en 100 ml. de cloroformo durante un pe-
ríodo de cinco horas. Después que se completa la adición,
se pone al reflujo la solución durante 1,5 horas y des-
15 pués el solvente se evapora a presión reducida. El acei-
te residual se trata con 1600 ml. de HCl 4 normal y se
pone al reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfría y
se extrae con éter. La capa acuosa se hace básica con
NaOH y después se extrae con cloroformo. El cloroformo
20 se evapora y el aceite residual cristaliza por enfria-
miento. El producto cristalino pesa 32 gramos (rendimien-
to de 41%), después de que se tritura con acetato de eti-
lo y se seca. El producto se recristaliza en acetato de
25 etilo-etanol y el material cristalino blanco funde a
136,5-137,5°C.

Análisis calculado para $C_{12}H_{13}FN_2O_2$:

C, 61,01; H, 5,54; N 11,86

Encontrado: C, 61,09; H, 5,41; N 11,61

EJEMPLO 6

1-carbamoil-3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina

30
8.7.69.



Una mezcla de 1,0 gramos (0,004 mol) de ²¹ 3-~~11~~ trifluorometil-benzoil)-pirrolidina, 0,51 gramos (0,005 mol) de nitrourea y 25 ml. de etanol al 95%, se calienta a alrededor de 60°C. hasta que cese el desprendimiento de gas. Después que se evapora el solvente, el residuo que cristaliza por enfriamiento se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo-éter isopropílico. El producto blanco funde a 130-131,5°C. y pesa 0,4 gramos (rendimiento de 35%).

10 Análisis calculado para $C_{13}H_{13}F_3N_2O_2$:
 C, 54,55; H, 4,58; N, 9,79
 Encontrado: C, 54,33; H, 4,56; N, 9,65

EJEMPLO 7

Hidrato de Clorhidrato de 3-benzoilpirrolidina

Una solución de 18 gramos de 3-benzoil-1-carbamoilpirrolidina en 120 ml. de HCl concentrado, se pone al reflujo durante tres días, se enfría y se hace básico con NaOH al 50%. El aceite que se separa se extrae con benceno y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente. El aceite residual pesa 8,1 gramos (rendimiento de 53%). Una porción de la base libre (5,0 gramos) se disuelve en isopropanol y se trata con HCl etéreo. La sal que se forma se recrystaliza en una mezcla de isopropanol-éter. El producto pesa 2,5 gramos y funde a 59-61°C.

25 Análisis calculado para $C_{11}H_{16}NO_2Cl$:
 C, 57,51; H, 7,02; N, 6,10
 Encontrado: C, 57,73; H, 6,80; N, 6,22

8.7.69.

EJEMPLO 8Oxalato de 3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina

Una mezcla de 50 gramos de 1-carbamoil-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina en 400 ml. de HCl concentrado, se pone al reflujo durante tres días, se enfría y se hace básico con NaOH al 50%. El aceite que se separa se extrae con benceno y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente. El aceite residual pesa 19,0 gramos (rendimiento de 46%). Una porción (1,9 gramo, 0,01 mol) de la base libre se disuelve en isopropanol y se trata con 1,3 gramos (0,01 mol) de dihidrato de ácido oxálico y se calienta durante varios minutos. La sal cristalina que se separa por enfriamiento se recristaliza nuevamente en el mismo solvente. La sal pesa 1,8 gramos y funde a 116-119°C. (calentamiento rápido). Cuando se calienta la sal lentamente, se ablanda a 115-117°C. y funde a 120-124°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{14}FNO_5$:

C, 55,12; H, 4,98; N, 4,95

Encontrado: C, 55,40; H, 5,01; N, 4,99

EJEMPLO 9Oxalato de 3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina

A una solución agitada de 44,6 gramos (0,043 mol) de bromuro de cianógeno en 400 ml. de cloroformo, se añade durante un período de cuatro horas, 102 gramos (0,31 mol) de 1-bencil-3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina. Después que se completa la adición, se calienta la mezcla al reflujo durante una hora y después se evapora el solvente a presión reducida. Una solución ácida del

30
8.7.69.



aceite residual en 1200 ml. de ácido clorhídrico 3 normal se pone al reflujo durante 24 horas. La solución ácida enfriada se decanta de un residuo viscoso oscuro y se hace básica con hidróxido de sodio al 25% y se extrae la solución básica con benceno. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente. Se trata una solución con aceite residual (24 gramos, 0,1 mol) en éter isopropílico con una solución de 12,6 gramos (0,10 mol) de dihidrato de ácido oxálico en metanol. La sal cruda que se forma se recristaliza en isopropanol produciendo 7,0 gramos (rendimiento de 7%) de producto que funde a 86-87°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{14}F_3NO_5$:

C, 50,45; H, 4,23; N, 4,20

15 Encontrado: C, 50,33; H, 4,29; N, 4,47

Utilizando el procedimiento descrito antes, se preparan los siguientes compuestos de la siguiente manera:

20 Se prepara 3-(p-clorobenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar 1-bencil-3-(p-clorobenzoil)-pirrolidina con bromuro de cianógeno y poniendo al reflujo el producto formado con ellas con ácido clorhídrico concentrado.

25 Se prepara 3-(p-etilbenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar 1-bencil-3-(p-etilbenzoil)-pirrolidina con bromuro de cianógeno y poniendo al reflujo el producto formado con ellas con ácido clorhídrico concentrado.

EJEMPLO 10

1-(N-metilcarbamoil)-3-m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina

30
8.7.69.

A una solución agitada de 2,0 gramos (0,0082 mol) de 3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina en 50 ml. de benceno seco, se añade lentamente una solución de 0,57 gramo (0,01 mol) de isocianato de metilo en 15 ml. de benceno seco. Después que se completa la adición, se agita la solución durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se evapora el solvente a presión reducida y el aceite residual que cristaliza por enfriamiento se recristaliza en éter isopropílico. El producto blanco funde a 102-103,5°C. y pesa 1,8 gramos (rendimiento de 68%).

Análisis calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_2F_3$:
 C, 56,00; H, 5,04; N, 9,33
 Encontrado: C, 56,27; H, 5,07; N, 9,25

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 10, se preparan los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida señalados.

1-(N-fenilcarbamoil)-3-benzoilpirrolidina haciendo reaccionar 3-benzoilpirrolidina e isocianato de fenilo.

1-(N-(p-tolil)-carbamoil)-3-benzoilpirrolidina haciendo reaccionar isocianato de p-tolil y 3-benzoilpirrolidina.

1-(N-fenilcarbamoil)-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar 3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina e isocianato de fenilo.

1-(N-(m-trifluorometilfenil)-carbamoil)-3-benzoilpirrolidina haciendo reaccionar 3-benzoilpirrolidina e isocianato de m-trifluorometilfenilo.

1-(N-(m-clorofenil)-carbamoil)-3-benzoilpirrolidina haciendo reaccionar 3-benzoilpirrolidina e isocianato de m-clorofenilo.

30
8.7.69.



EJEMPLO 11

Cloruro de N-ciclopentil-N-(p-clorofenil)-carbamoilo

5 Se añade lentamente N-ciclopentil-p-cloroani-
lina (78,4 gramos; 0,4 mol) con agitación a una solución
de tolueno fría (10°C.) de 60 gramos (0,6 mol) de fósgeno.
Se agita la mezcla de reacción durante una hora y media
a la temperatura ambiente, después se agita a 85°C. du-
rante cuatro horas, se enfría, se filtra y el filtrado
10 se concentra a presión reducida para dar 90 gramos de ma-
terial crudo. El material crudo se cristaliza en ligroi-
na (60-90°C.) para dar 85,5 gramos de cloruro de N-ciclo-
pentil-N-(p-clorofenil)-carbamoilo cristalino blanco que
funde a 82-85°C.

15

EJEMPLO 12

Cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo

Usando el método del ejemplo 11, se mezcla
N-metil-anilina y se hace reaccionar con fósgeno para
20 dar cloruro de N-metil-N-fenil-carbamoilo que funde a
85-86,5°C.

EJEMPLO 13

Cloruro de N-ciclopentil-N-fenilcarbamoilo

25 Usando el método del ejemplo 11, se mezcla
N-ciclopentil-anilina y se hace reaccionar con fósgeno pa-
ra dar cloruro de N-ciclopentil-N-fenilcarbamoilo que fun-
de a 77,5-79,5°C.

30
8.7.69.

Utilizando el procedimiento descrito en el
ejemplo 11, se preparan los siguientes compuestos a par-



21.11
tir de los materiales de partida señalados.

Cloruro de N,N-difenilcarbamoilo haciendo reaccionar difenilamina y fósgeno.

5 Cloruro de N,N-di-(p-tolil)-carbamoilo haciendo reaccionar di-p-tolilamina y fósgeno.

Cloruro de N,N-dietilcarbamoilo haciendo reaccionar dietilamina y fósgeno.

EJEMPLO 14

10 1-(N-ciclopentil-N-fenilcarbamoil)-3-benzoilpirrolidina

15 A una solución agitada de 35 gramos (0,20 mol) de 3-benzoil-pirrolidina en 150 ml. de tolueno seco, se añade a gotas una solución de 44,6 gramos (0,20 mol) de cloruro de N-ciclopentil-N-fenil-carbamoilo en 200 ml. de tolueno seco. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante dos horas, después de la adición, y después se eleva lentamente a la temperatura de reflujo en donde se mantiene durante seis horas. Después del período de reflujo, la mezcla de reacción se enfría, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio y el tolueno se desprende de la solución seca bajo presión reducida para dar el producto 1-(N-ciclopentil-N-fenilcarbamoil)-3-benzoilpirrolidina como un sólido cristalino blanco.

20

25

Utilizando el procedimiento descrito antes, se preparan los siguientes ejemplos a partir de los materiales de partida señalados:

30 Se prepara 1-(N,N-difenilcarbamoil)-3-benzoil-pirrolidina haciendo reaccionar cloruro de N,N-difenil-
8.7.69.



carbamoilo con 3-benzoilpirrolidina.

5

Se prepara 1-(N,N-difenilcarbamoil)-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar cloruro de N,N-difenilcarbamoilo con 3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina.

Se prepara 1-(N,N-dietilcarbamoil)-3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar cloruro de N,N-dietilcarbamoilo con 3-(p-fluorobenzoil)-pirrolidina.

10

Se prepara 1-(N-metil-N-fenilcarbamoil)-3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo con 3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina.

15

Se prepara 1-(N-ciclopentil-N-fenilcarbamoil)-3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina haciendo reaccionar cloruro de N-ciclopentil-N-fenilcarbamoilo con 3-(m-trifluorometilbenzoil)-pirrolidina.

20

Se pueden administrar cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos farmacológicamente activos anteriores a un cuerpo animal vivo en cualquiera de diversas formas, tal como, por ejemplo, oralmente como en cápsulas o tabletas.

25

Aunque son efectivas cantidades muy pequeñas de los materiales activos de la presente invención, de hasta 0,1 miligramos, cuando se trata de terapia menor o en casos de administración a sujetos que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias usualmente son de cinco miligramos o más y de preferencia de veinticinco, cincuenta o cien miligramos. De cinco a cincuenta miligramos parece ser la dosis unitaria óptima, aunque las escalas más amplias parecen ser de uno a qui-

30
8.7.79.



nientos miligramos por dosis unitaria. Los agentes activos de la invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicamente activos o con tamponadores, antiácidos o similares, para administración y para proporcionar el agente activo en las composiciones que se pueden variar ampliamente. Unicamente es necesario que los ingredientes activos constituyan una cantidad efectiva, es decir, tal que la dosis efectiva adecuada se obtenga consistente con la forma de dosis empleada.

Las formulaciones dadas a continuación son representativas de los compuestos farmacológicamente activos de la invención.

1) CAPSULAS

Se preparan cápsulas de 5 mg., 25 mg., y 50 mg. de ingrediente activo por cápsula. Con las cantidades mayores de ingrediente activo, puede hacerse una reducción en la cantidad de lactosa.

<u>Mezcla Típica para Encapsulación</u>	<u>Por cápsula, mg.</u>
Ingrediente Activo	5,0
Lactosa	296,7
Almidón	129,0
Estearato de Magnesio	4,3
Total	435,0 mg.

Las formulaciones adicionales de cápsulas contienen preferentemente una dosis mayor de ingrediente activo y son como sigue:

8.7.69.



Ingredientes	100 mg. por Cápsula	250 mg. por Cápsula	500 mg. por Cápsula
Ingrediente Activo	100,0	250,0	500,0
Lactosa	231,5	126,5	31,1
5 Almidón	99,2	54,2	13,4
Estearato de Magnesio	4,3	4,3	5,5
Total	435,0 mg.	435,0 mg.	550,0 mg.

10 En cada caso, se mezclan uniformemente el ingrediente activo seleccionado con la lactosa, el almidón y el estearato de magnesio, y se encapsula la mezcla.

2) TABLETAS

15 Una formulación típica para una tableta que contiene 5,0 mg. de ingrediente activo por tableta, se da a continuación. La formulación puede usarse para otras concentraciones de ingrediente activo, mediante ajuste del peso del fosfato dicálcico.

	<u>Por Tabletas, mg</u>
1.- Ingrediente Activo	5,0
20 2.- Almidón de maíz	13,6
3.- Almidón de maíz (pasta)	3,4
4.- Lactosa	79,2
5.- Fosfato Dicálcico	68,0
25 6.- Estearato de Calcio	0,9
	<hr/>
	170,1 mg.

30 Se mezclan uniformemente 1, 2, 4, y 5. Se prepara 3 como una pasta al 10 por ciento en agua. Se granula la mezcla con pasta de almidón y se hace pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 8 mallas. La granulacion

8.7.69.



húmeda se seca y se hace de tamaño que pase a través de un matiz de 12 mallas. Los gránulos secos se mezclan con estearato de calcio y se comprimen.

5 Las formulaciones adicionales de tableta contienen de preferencia una dosis mayor del ingrediente activo, y son como sigue:

A.- Tabletas de 50 mg.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por Tableta, mg.</u>
	Ingrediente activo	50,0
10	Lactosa	90,0
	Almidón de Mijo	20,0
	Almidón de Maíz	38,0
	Estearato de Calcio	2,0
15	Total	200,0 mg

20 Se mezclan uniformemente el ingrediente activo, la lactosa y el amidón de mijo y el almidón de maíz. Esta mezcla se granula utilizando agua como medio de granulación. Los gránulos húmedos se pasan a través de un matiz de 8 mallas y se secan a 60 - 71,1°C. durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un matiz de malla número 10 y se mezclan con la cantidad apropiada de estearato de calcio, y esta mezcla se convierte a tabletas en una prensa de formación de tabletas adecuada.

25

8.7.69.



B.- Tabletas de 100 mg.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, mg.</u>
	Ingrediente Activo	100,0
	Lactosa	190,0
5	Fosfato Dicálcico	172,2
	Almidón	54,0
	Almidón de Mijo	21,6
	Estearato de Calcio	2,2
10	Total	540,0 mg.

Se mezcla uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, el fosfato dicálcico, el almidón y el almidón de mijo. Esta mezcla se granula con agua en la masa húmeda se hace pasar a través de un tamiz de malla número 8. Los gránulos húmedos secan a 60 - 71,1°C. durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla número 10. Estos gránulos secos se mezclan con el peso apropiado de estearato de calcio y los gránulos lubricados se convierten después en tabletas en una prensa formadora de tabletas adecuada.

Varias modificaciones y equivalentes se harán aparentes para los expertos en el arte, y pueden hacerse en los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de la presente invención, sin separarse de su espíritu, ni de su alcance, y por lo tanto se debe entender que la invención se va a limitar solamente mediante el alcance de las cláusulas anexas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 20 de Junio de 1.968, bajo el número 738.425, se acoge a los bene-
8.7.69.



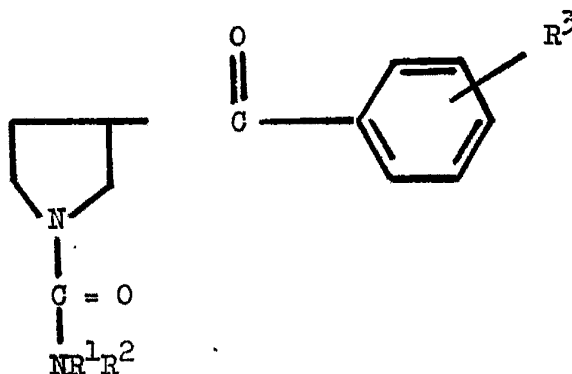
19 FEB. 1970

ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

1.- Un procedimiento para la preparación de 1-carbamoil-3-aroil-pirrolidinas que tienen la fórmula:



10 en donde R¹ y R² se seleccionan cada una del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior y arilo; y R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior, halógeno que tiene un peso atómico menor de 80 y trifluorometilo; que comprende las etapas de: (1) hacer reaccionar una 1-benzil-3-ciano

15
15.2.71.

19 FEB 1970

5 dio de reacción de éter seco; (2) hacer reaccionar la
 1-benzil-3-aróilpirrolidina obtenida en la etapa (1) con
 bromuro de cianógeno; (3) hidrolizar la 1-ciano-3-aróil-
 pirrolidina procedente de la etapa (2) utilizando ácido
 10 hidroclicrico diluído, a 1-carbamoil-3-aróilpirrolidina;
 (4) hidrolizar la 1-carbamoil-3-aróilpirrolidina proce-
 dente de la etapa (3), utilizando ácido hidroclicridrico
 concentrado, a una 3-aróil-pirrolidina; y (5) hacer reac-
 cionar la 3-aróilpirrolidina procedente de la etapa (4)
 con un reactivo seleccionado del grupo que consiste de
 isocianatos de alquilo inferior, isocianatos de arilo,
 halogenuros N-cicloalquilo inferior-N-aril carbamoilo, ha
 logenuros de N,N-di-alquilcarbamoil inferior y halogenu-
 ros de N,N-diarilcarbamoilo.

15 2.- Un procedimiento para la preparación de
 1-carbamoil-3-aróilpirrolidinas.

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

20 Esta Memoria consta de veintitrés hojas es-
 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 FEB 1970

P. A.

[Handwritten signature]
 Por Poder, 1

G.D.S.
 15.2.71.