

378316

P.- 44.343

AHR Case 164

378316

SECTION TECNICA	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	D K

**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

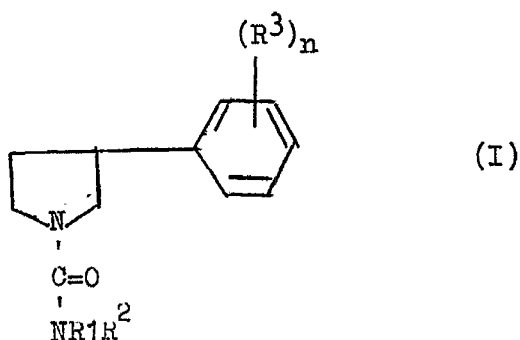
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CARBAMOIL-  
-3-FENILPIRROLIDINAS"

(Clase Internacional C07d)



La presente invención se refiere a ciertos com-  
 puestos heterocíclicos nuevos que pueden denominarse ge-  
 neralmente 3-fenilpirrolidinas y está relacionada más -  
 particularmente con 1-(n-alcohilo inferior-carbamóilo)-3-  
 5 fenilpirrolidinas y 1-(N,N-dialcohilo inferior-carbamóil)  
 -3-fenilpirrolidinas.

Los compuestos de la presente invención pueden  
 expresar generalmente mediante la siguiente fórmula:



en donde: R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno y alcohilo infe-  
 rior; R<sup>2</sup> es alcohilo inferior; R<sup>3</sup> se selecciona de alco-  
 hilo inferior, alcoxi inferior, trifluórometilo y haló-  
 20 geno de peso atómico inferior a ochenta, y n es un núme-  
 ro entero positivo de 0 a 2 inclusive.

Los compuestos de la invención son útiles debi-  
 do a su acción farmacológica sobre el sistema norvioso -  
 central. En particular, estos compuestos poseen actividad  
 25 como agentes relajadores musculares y agentes anticolvul-  
 sivos, que se demuestra cuando se prueban en gatos usando  
 la técnica de reflejo del flexor de Carrol, M.N. y otros,  
 Arch. Int. Pharmacodyn. CXXX. No. 3-4, 280 (1961), a una



5 dosis intravenosa de alrededor de 5 a 100 mg/kg., y pre-  
 ferentemente a una dosis de 5-50 mg/kg., y la técnica de  
 ataque por electrochoque supramáximo de Toman, J.E.P. y  
 otros, J. Neurophysiol., 9, 47 (1946), a un nivel de do-  
 sis de 25-200 mg/kg., intravenosamente y de preferencia  
 a una dosis de 25-125 mg/kg. Entre los compuestos ensaya-  
 dos, se prefieren los de los ejemplos 1, 3 y 4, 1-metil-  
 carbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina, 1-etil-  
 carbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina y 1-dime-  
 10 tilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina.

.Por tanto, es un objeto de esta invención pro-  
 porcionar 1-(N-alcohilo inferior-carbamoil)-3-fenilpirro-  
 lidinas nuevas y 1-(N,N-dialcohilo inferior-carbamoil)-3-  
 fenilpirrolidinas nuevas, útiles como relajadores muscu-  
 15 lares y anticolvulsivos. Otro objeto es proporcionar mé-  
 todos para producir los compuestos nuevos, las composicio-  
 nes farmacéuticas que los contienen, y métodos para su -  
 utilización. Otros objetos y ventajas de esta invención  
 serán aparentes para los expertos en el arte, y otros más  
 20 serán aparentes más adelante.

En la definición de símbolos en la fórmula I y  
 dondequiera que aparezcan en toda esta descripción y en-  
 las reivindicaciones, los siguientes términos tendrán el  
 siguiente significado:

25 "Alcohilo inferior" incluye radicales de cadena  
 recta y ramificada de hasta ocho átomos de carbono, y se -  
 ejemplifican mediante grupos tales como metilo, etilo, -  
 propilo, isopropilo, butilo terciario, amilo, isoamilo, -  
 hexilo, heptilo, octilo y similares. "Alcoxi inferior" -  
 30 tiene la fórmula -O-alquilo inferior.



"Fenilo" incluye el radical fenilo no sustituido y los radicales fenilo sustituidos mediante cualquier radical o radicales que no sean reactivos ni interfieran de otra manera bajo las condiciones de la reacción, tales como alcohol inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior y halógeno que tiene un peso atómico menor de ochenta. Los radicales fenilo sustituido tienen de preferencia no más de uno a tres sustituyentes tales como los dados anteriormente y, además, los 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 posición uno con respecto al otro. Los sustituyentes alcohol inferior y alcoxi inferior, de preferencia, tienen de uno a tres átomos de carbono, que pueden estar dispuestos como cadenas rectas o ramificadas.

Los materiales de partida para el proceso de la presente invención son los 3-fenil-3-pirrolidinoles apropiadamente sustituidos, que se preparan mediante los métodos descritos en la patente americana 2.878.264. Así, se hace reaccionar 1-bencil-3-pirrolidinona en éter con halogenuro de fenilmagnesio. La hidrólisis de la mezcla de reacción con una solución alcalina acuosa, tal como de hidróxido de sodio al 50%, da el 1-bencil-3-fenil-3-pirrolidinol correspondiente. El grupo bencilo se elimina mediante hidrogenólisis.

La siguiente gráfica I ilustra el procedimiento de la invención y muestra los diversos procesos involucrados en la preparación de las  $\alpha$ -(N-alcohol inferior-carbamoil)-3-fenilpirrolidinas nuevas y 1-(N,N-dialcohol



lo inferior-carbamoil)-3-fenilpirrolidinas nuevas. En la gráfica I, todos los símbolos tienen los valores previamente asignados.

5

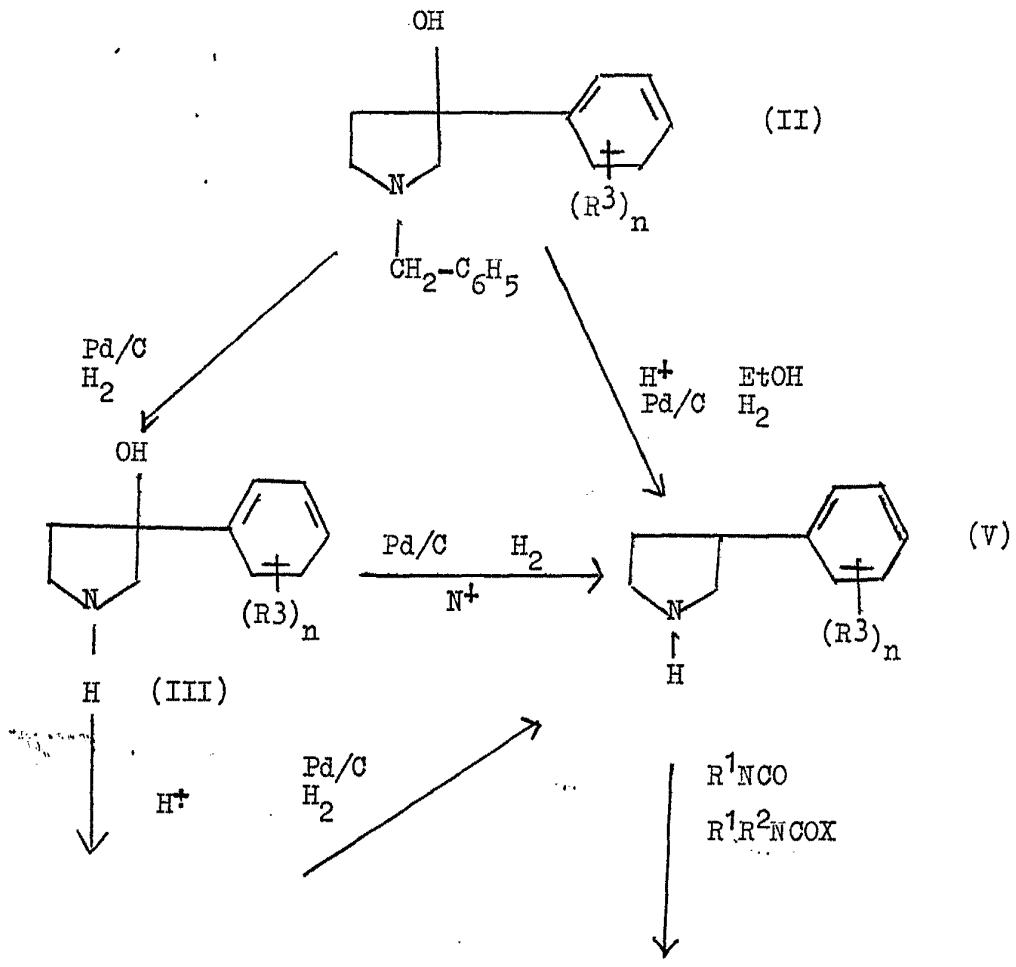
GRAFICA I

10

15

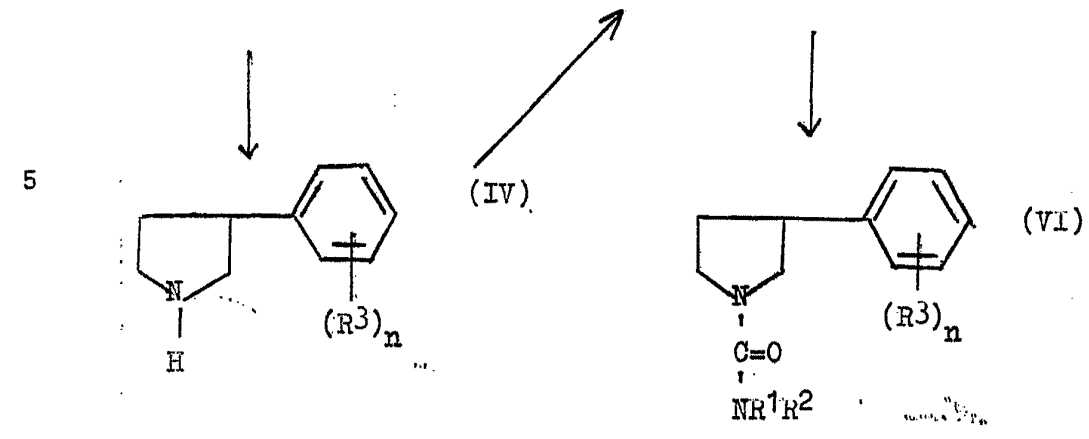
20

25



**378316**

30



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $n$  tienen los valores previamente asignados, y  $X$  es halógeno, preferentemente cloro.

15 Como se muestra en la gráfica I, un 1-bencil-3-fenil-3-pirrolidinol (II) puede convertirse directamente a una 3-fenilpirrolidina (V) mediante reducción en un medio ácido en el hidrogenador de Paar. El 1-bencil-3-fenil-3-pirrolidinol se disuelve en alcohol absoluto que contiene un ácido mineral tal como, por ejemplo,

20 ácido clorhídrico, y un catalizador de metal noble, y la solución se sacude en una a tres atmósferas de hidrógeno a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de  $-70^{\circ}\text{C}$ . El catalizador preferido es paladio (al 5-20%) sobre carbón, y en una cantidad de alrededor de 3 a 10% en peso del 1-bencil-3-fenil-3-pirrolidinol. Las 3-fenilpirrolidinas (V) se aíslan de la mezcla de reacción enfriada y se purifican mediante destilación o por conversión a una sal ácida de adición.

30 Cuando se omite un ácido mineral de la mezcla



de reacción, los 1-bencil-3-fenil-3-pirrolidinoles se -  
desbencilan catalíticamente a 3-fenil-3-pirrolidinoles -  
(III). La deshidratación subsecuente y la reducción a -  
3-fenilpirrolidinas (V) se obtiene mediante hidrogenli-  
5 sis en un medio ácido, utilizando condiciones similares  
a las citadas anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se muestra  
en la gráfica I, en donde un intermediario 3-fenil-3-pi-  
rrolidinol (III) puede deshidratarse poniendo a reflujo  
10 en un ácido mineral concentrado tal como, por ejemplo, -  
ácido clorhídrico, durante un período de alrededor de 10  
a alrededor de 20 horas, para dar 3-fenil-3-pirrolinas,  
(IV). Las 3-fenil-3-pirrolinas pueden reducirse catalíti-  
camente en el hidrogenador de Paar utilizando el procedi-  
15 miento dado anteriormente para dar 3-fenilpirrolidinas -  
de la fórmula (V).

Los materiales de partida tales como las 3-(ha-  
logeno-sustituído-fenil)-pirrolidinas se preparan prefe-  
rentemente mediante reducción con hidruro de litio y --  
20 aluminio, de una alfa-fenilsuccinimida apropiadamente --  
sustituída, de acuerdo con los métodos descritos por Wel-  
tead y otros, J. Med. Chem. 10: 1015 (1967). Las alfa-ha-  
logeno-sustituído-fenilsuccinimidias se obtienen mediante  
los métodos sintéticos descritos por C.A. Miller y otros,  
25 J.A.C.S., 73: 4895 y 5610 (1951).

Las 1-(N-alcoholo inferior-carbamoil)-3-fenil-  
pirrolidinas y 1-(N,N-dialcoholo inferior-carbamoil)-3-  
fenilpirrolidinas nuevas, que se describen más completa--  
mente después, se preparan a partir de los intermedia--  
30 rios de 3-fenilpirrolidina obtenidos como se describió -



7A

5 anteriormente, haciéndolos reaccionar con isocianatos -  
de alquilo inferior y halogenuros de N,N-dialcoholo in-  
ferior-carbamofilo. Las reacciones se operan generalmen-  
te a la temperatura ambiente o aproximadamente a ella, -  
10 en solventes orgánicos no reactivos, secos, tales como,  
por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etanol y cloroformo.  
Cuando se hace reaccionar 3-fenilpirrolidina con un  
halogenuro de carbamofilo disustituído, generalmente se  
usa un agente ligador de ácido tal como, por ejemplo, -  
15 carbonato de sodio o de potasio. Las 1-carbamoil-3-fe--  
nilpirrolidinas así formadas se aíslan usualmente de la  
mezcla de reacción mediante filtración y evaporación --  
del solvente. El aceite residual se purifica mediante -  
destilación o cristalización en un sistema solvente ade-  
cuado.

Otros compuestos nuevos que corresponde a la  
fórmula I pueden prepararse tratando 3-fenilpirrolidinas  
con fósgeno. La reacción se lleva a cabo bajo condicio-  
nes anhidras en un solvente inerte, tal como tolueno o  
20 benceno, y en presencia de un receptor de ácido, tal co-  
mo trietilamina. Las 1-clorocarbonil-3-fenilpirrolidi--  
nas así formadas se hacen reaccionar entonces con aminas  
tales como metilamina, etilamina, dimetilamina y simila-  
res, para dar los compuestos nuevos de la fórmula I. La  
25 reacción usualmente se opera en una mezcla de solventes,  
tales como cloruro de metileno-éter o benceno a la tem-  
peratura que va desde la ambiente hasta la de reflujo -  
del solvente usado, y en presencia de un receptor de --  
ácido, tal como piridina. Los productos se aíslan y se -  
30 purifican mediante cristalización en un solvente adecua-



do, o cromatografía en columna.

Las siguientes preparaciones y los siguientes ejemplos se dan a manera de ilustración solamente, y de ninguna manera deben considerarse como limitación.

5

PREPARACION I

Oxalato de 3-fenilpirrolidina

Una mezcla de 62,6 g. (0,25 mol) de 1-bencil-  
 10 3-fenil-3-pirrolidinol, 100 ml. de ácido clorhídrico -  
 concentrado y 200 ml. de etanol absoluto que contiene -  
 10 g. de catalizador de 10% de paladio sobre carbón, se  
 sacude en una atmósfera de hidrógeno a 70°C., hasta que  
 se absorban dos equivalentes de hidrógeno (6 horas). La  
 15 suspensión enfriada se filtra y se concentra. El aceite  
 residual se basifica con solución al 50% de hidróxido -  
 de sodio y se extrae con benceno. Los extractos bencéni-  
 cos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato  
 de magnesio y el solvente se evapora. El aceite se -  
 20 deslita a presión reducida y la fracción que hierve a -  
 126-128°C./20 mm., se recoge. El aceite incoloro, no --  
 viscoso que pasa 17,5 g. (48% de rendimiento), se di--  
 suelve en isopropanol y se convierte a la sal oxalato -  
 que funde a 135,5-138°C.

25

Análisis calculado para  $C_{12}H_{15}NO_4$ :

C, 60,74; H, 6,37; N, 5,91;

Encontrado: C, 60,73; H, 6,28; N, 5,81.

Utilizando el procedimiento de la preparación I, se preparan los siguientes materiales de partida:

30

3-(4-metoxifenil)-pirrolidina.- Se disuelve -



1-bencil-3-(4-metoxifenil)-3-pirrolidinol en ácido clorhídrico concentrado y etanol absoluto, y se desbencila catalíticamente, se deshidrata y se reduce para dar 3-(4-metoxifenil)-pirrolidina.

5                    3-(3-fluorofenil)-pirrolidina.- Se desbencila catalíticamente 1-bencil-3-(3-fluorofenil)-3-pirrolidinol, se deshidrata y se reduce en un hidrogenador de Paar para dar 3-(3-fluorofenil)-pirrolidina.

10                   3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina.- Se desbencila catalíticamente 1-bencil-3-(3,4-dimetilfenil)-3-pirrolidinol se deshidrata y se reduce en el hidrogenador de Paar para dar 3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina.

#### PREPARACION II

15                    3-(3-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinol

Una solución de 16,1 g. (0,05 mol) de 1-bencil-3-(3-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinol en 100 ml. de etanol que contiene 5 g. de catalizador de 10% de paladio sobre carbón, se sacude en una atmósfera de hidrógeno a 70°C. hasta que se absorba un equivalente de hidrógeno. La suspensión enfriada se filtra y se concentra. El aceite residual que cristaliza por enfriamiento se recrystaliza en una mezcla de benceno-isooctano. El compuesto blanco funde a 84,5-87°C., y pesa 8,1 g. (rendimiento de 70%).

25                    Análisis calculado para  $C_{11}H_{12}F_3NO$ :  
C, 57,14; H, 5,23; N, 6,06;  
Encontrado:            C, 57,05; H, 5,07; N, 6,19.

30

21-3-70

- 10 -

378316



PREPARACION III

Clorhidrato de 3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina.

5

10

15

Una solución de 11,5 g. (0,05 mol) de 3-(3-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinol en 200 ml. de ácido clorhídrico 6N que contiene 4 g. de catalizador de 10% de paladio sobre carbón se sacude en una atmósfera de hidrógeno a 70°C. hasta que se absorba un equivalente de hidrógeno. Se filtra la suspensión enfriada y el filtrado se basifica con solución al 50% de hidróxido de sodio. El aceite que se separa se extrae con éter, los extractos etéreos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente. El aceite residual no viscoso que pesa 7,1 g. (rendimiento, 65%), se convierte a la sal clorhidrato que cristaliza en isopropanol-éter isopropílico y funde a 111-113°C.

20

Análisis calculado para  $C_{11}H_{13}ClNF_3$ :

C, 52,49; H, 5,21; N, 5,57;

Encontrado: C, 52,34; H, 5,28; N, 5,54.

PREPARACION IV

25

Clorhidrato de 3-(3-trifluorometilfenil)-3-pirrolina

30

Una solución de 30 g. de 3-(3-trifluorometilfenil)-3-pirrolidinol en 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado, se pone al reflujo durante 16 horas. El producto cristalino que se separa por enfriamiento, se



aparta por filtración, se seca y se recristaliza en una mezcla de éter isopropílico-isopropanol. El producto - blanco pesa 14,1 g. (rendimiento de 51%), y funde a 214-216°C.

5

Análisis calculado para  $C_{11}H_{11}ClF_3N$ :

C, 52,92; H, 4,44; N, 5,61.

Encontrado: C, 63,04; H, 4,46; N, 5,62.

#### EJEMPLO 1

10

1-metilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina.

15

A una solución agitada de 2,0 g. (0,01 mol) de 3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina en 75 ml. de benceno seco, se añade lentamente una solución de 0,6 g. (0,01 mol) de isocinato de metilo en 25 ml. de benceno seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante una hora y el solvente se evapora a presión reducida. El aceite que cristaliza por trituración con una mezcla de isooctano-éter isopropílico, se recristaliza en el mismo sistema solvente. El producto pesa - 1,9 g. (71 por ciento) y funde a 89-91°C.

20

Análisis calculado para  $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ :

C, 57,35; H, 5,55; N, 10,29;

Encontrado: C, 57,30; H, 5,56; N, 10,21.

25

#### EJEMPLO 2

1-etilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina

30

A una solución agitada de 1,0 g. (0,0047 mol) - de 3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina en 125 ml. de



benceno seco, se añade lentamente una solución de 0,33 g. (0,0047 mol) de isocianato de etilo en 25 ml. de benceno seco. Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante una hora y el solvente se evapora a presión reducida. El aceite que cristaliza por enfriamiento se recrystaliza en una mezcla de isooctano-éter - isorropílico produciendo 0,6 g. (45%) de producto que funde a 96-96,5°C.

5

Análisis calculado para  $C_{14}H_{17}F_3N_2O$ :

10

C, 58,73; H, 5,99; N, 9,78.

Encontrado: C, 58,93; H, 6,13; N, 9,81.

EJEMPLO 3

1-(n-butylcarbamil)-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina

15

A una solución agitada de 2,0 g. (0,09 mol) - de 3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina en 75 ml. de benceno seco se añade lentamente una solución de 1,0 g. (0,01 mol) de isocianato de n-butilo en 25 ml. de benceno seco. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente una hora, y el solvente se evapora a presión reducida. El aceite residual crudo se disuelve en benceno y se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 3N, bicarbonato de sodio al 10% y agua. La fracción bencénica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora. El producto pesa 2,4 g. (83% de rendimiento).

20

25

Análisis calculado para  $C_{16}H_{21}F_3N_2O$ :

C, 61,14; H, 6,73; N, 8,91;

Encontrado: C, 61,44; H, 6,96; N, 8,65.

30





(rendimiento de 77%) y funde a 112-115°C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}F_3N_2O$ :

C, 59,99; H, 6,38; N, 9,33;

Encontrado: C, 59,81; H, 6,33; N, 9,28;

5

EJEMPLO 6

1-propilcarbamoil-3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina

A una solución agitada de 5,0 g. (0,023 mol) de 3-(3-trifluorometilfenil)-pirrolidina en 75 mililitros de benceno seco, se añade lentamente una solución de 2,0 gramos, (0,023 mol) de isocinato de propilo en 25 ml. de benceno seco. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la temperatura ambiente, y el solvente se evapora al vacío. El aceite residual se cristaliza en isooctano-éter isoprppílico para dar 5,3 gramos (rendimiento de 95 por ciento) de producto que funde a 76,5-78,5°C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}N_2OF_3$ :

C, 59,99; H, 6,38; N, 9,27;

Encontrado: C, 60,21; H, 6,50; N, 9,27.

Utilizando los procedimientos de los ejemplos 1 a 6, se preparan los siguientes compuestos, a partir de los ingredientes señalados:

Se prepara 1-etilcarbamoil-3-fenilpirrolidina, haciendo reaccionar 3-fenilpirrolidina e isocinato de etilo.

Se prepara 1-etilcarbamoil-3-(4-metoxifenil)-pirrolidina, haciendo reaccionar 3-(4-metoxifenil)-pirro

378316



lidina e isocinato de etilo.

Se prepara 1-etilcarbamoil-3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina, haciendo reaccionar 3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina e isocinato de metilo.

5 Se prepara 1-pentilcarbamoil-3-(3-fluorofenil)-pirrolidina haciendo reaccionar 3-(3-fluorofenil)-pirrolidina e isocinato de pentilo.

10 Se prepara 1-dimetilcarbamoil-3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina, haciendo reaccionar 3-(2,4-dimetilfenil)-pirrolidina e cloruro de dimetilcarbamoilo.

Se hace la preparaci3n de 1-metilcarbamoil-3-(4-clorofenil)-pirrolidina, haciendo reaccionar 3-(4-clorofenil)-pirrolidina e isocinato de metilo.

15 Se prepara 1-dimetilcarbamoil-3-fenilpirrolidina, haciendo reaccionar 3-fenilpirrolidina y cloruro de dimetilcarbamoilo.

Se prepara 1-diethylcarbamoil-3-fenilpirrolidina, haciendo reaccionar 3-fenilpirrolidina y cloruro de dietilcarbamoilo.

20 Se prepara 1-etilcarbamoil-3-(3-clorofenil)-pirrolidina haciendo reaccionar 3-(3-clorofenil)-pirrolidina e isocinato de etilo.

25 Se prepara 1-metilcarbamoil-3-(4-bromofenil)-pirrolidina haciendo reaccionar 3-(4-bromofenil)-pirrolidina e isocianato de metilo.

FORMULACION Y ADMINISTRACION

30 Las composiciones 3tiles que contienen por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invenci3n



7

en asociación de un vehículo farmacéutico e excipiente, pueden prepararse de acuerdo con la tecnología y procedimiento convencionales. Así, los compuestos pueden presentarse en una forma adecuada para administración oral o -  
5 parenteral, Por ejemplo, las composiciones para administración oral pueden ser sólidas o líquidas y pueden adoptar la forma de cápsulas, tabletas, tabletas revestidas y suspensiones, dichas composiciones comprendiendo vehículos o excipientes convenientemente usados en el arte -  
10 farmacéutico. Los excipientes formadores de tabletas -- adecuados incluyen lactosa, almidones de papa y de maíz, talco, gelatina y ácidos esteárico y silícico, estearato de magnesio y polivinilpirrolidina.

Para administración parenteral, el vehículo o  
15 excipiente puede ser un líquido estéril, parenteralmente aceptable, v. gr., agua o un aceite parenteralmente aceptable, v. gr., aceite de aráquea, contenido en ampollas.

Ventajosamente, las composiciones pueden formularse como unidades de dosis, cada unidad estando adaptada para suministrar una dosis fija de ingredientes activos. Las tabletas, cápsulas, tabletas revestidas y ampollitas son ejemplos de formas de unidades de dosis --  
20 preferidas, de acuerdo con la invención.

Aunque son efectivas pequeñas cantidades de --  
25 los materiales activos de la presente invención, cuando se encuentra involucrada una terapia menor, o en aquellos casos de administración a sujetos que tienen un peso corporal relativamente bajo, las dosis unitarias son usualmente de cinco miligramos o más, y de preferencia -  
30



de veinticinco, cincuenta o cien miligramos o aún más, -  
 dependiendo, por supuesto, de la emergencia de la situa--  
 ción y del resultado particular deseado. De cinco a cin--  
 cuenta miligramos parece ser la dosis unitaria óptima, -  
 5 mientras que las escalas más amplias parecen ser de uno  
 a 500 miligramos por dosis unitaria. Solamente es neces--  
 ario que el ingrediente activo constituye una cantidad --  
 efectiva, es decir, tal que se obtenga una dosis efecti--  
 va adecuada, consistente con la forma de dosis empleada.  
 10 Obviamente, pueden administrarse aproximadamente al mismo  
 tiempo varias formas de dosis unitaria.

Los siguientes son ejemplos de composiciones -  
 formadas de conformidad con la presente invención.

1.- Cápsulas.

15 Se preparan cápsulas de 5, 25 y 50 miligramos  
 de ingrediente activo por cápsula. Con las cantidades ma--  
 yores de ingrediente activo, puede hacerse una reducción  
 en la cantidad de lactosa.

20	<u>Mezcla típica para encapsulación</u>	<u>Por cápsula, mg.</u>
	Ingrediente activo	5,0
	Lactosa	296,7
	Almidón	129,0
	Estearato de magnesio	<u>4,3</u>
25	Total	435,0 mg.

2.- Tabletas.

Una formulación típica para una tableta que --  
 contiene 5 mg. de ingrediente activo por tableta, se da  
 30 a continuación. La formulación puede usarse para otras -



concentraciones de ingrediente activo, mediante ajuste del peso del fosfato dicálcico.

		<u>Por tableta, mg.</u>
5	1.- Ingrediente activo	5,0
	2.- Almidón de maíz	13,6
	3.- Almidón de maíz (pasta)	3,4
	4.- Lactosa	79,2
	5.- Fosfato dicálcico	68,2
10	6.- Estearato de calcio	<u>0,9</u>
	Total	180,3 mg.

Se mezcla 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 malla ocho. La granulación húmeda se seca y se apresta a través de un tamiz de malla doce. Los gránulos secos se mezclan con el estearato de calcio y se comprimen.

Las formulaciones de tableta adicionales contienen preferentemente una dosis mayor del ingrediente activo, y son las siguientes:

Tableta de 50 mg.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta, mg.</u>
25	Ingrediente activo	50,0
	Lactosa	90,0
	Almidón de mijo	20,0
	Estearato de calcio	2,0
30	Almidón de maíz	<u>38,0</u>
	Total	200,0 mg.

21-3-70

7 ABP



Se mezcla uniformemente el ingrediente activo, la lactosa, los almidones, el fosfato dicálcico, cuando está presente. La mezcla se granula a continuación utilizando agua como un medio de granulación. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz de malla ocho, y se secan a 60-71,1°C. durante la noche. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un tamiz de malla diez, se mezclan con la cantidad apropiada de estearato de calcio y los gránulos lubricados se convierten a continuación a tabletas en una presa formadora de tabletas adecuada.

3.- Solución estéril al 2%, inyectable.

	<u>Por cc.</u>
15 Ingrediente activo	20 mg.
Preservativo, v.gr., clorobutanol	0,5% peso/volumen
Agua para inyección	c.s.

Se prepara la solución, se clarifica por filtración, se llena en ampollitas, se sella y se trata en autoclave.

Serán aparentes para quien sea experto en el arte varias modificaciones en los compuestos, composiciones y métodos de la invención, y pueden hacerse sin separarse del espíritu o alcance de la misma y, por lo tanto, debe entenderse que la invención va a estar limitada solamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 11 de Abril de 1.969, bajo el número 815.496, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre

Propiedad Industrial.



5

- REIVINDICACIONES -

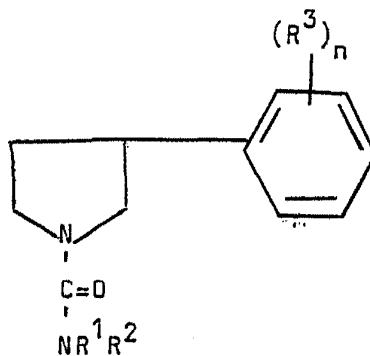
10

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:

15

1.- Un procedimiento para la preparación de 1-carbamoil-3-fenilpirrolidinas de fórmula:

20



25

en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alcoholo inferior; R<sup>2</sup> es alquilo inferior; R<sup>3</sup> se selec--

30

24-3-70

- 21 -

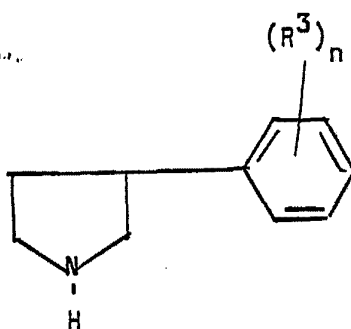
378316



7

ciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcoholo in-  
 ferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, halógeno de -  
 peso menor atómico de ochenta; y n es un número entero -  
 menor de tres, caracterizado porque comprende: mezclar  
 5 y hacer reaccionar una 3-fenilpirrolidina de la fórmula:

10



15

en donde  $R^3$  y n tienen los valores asignados anteriormen-  
 te, con isocianatos de alcoholo que tienen la fórmula -  
 $R^1NCO$  y halogenuros de N,N-dialcoholo inferior-carbamof-  
 lo que tienen la fórmula  $R^1R^2NCOX$  en donde  $R^1$  y  $R^2$  tie-  
 20 nen los valores asignados anteriormente, y X es un átomo  
 de halógeno.

25

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
 dicación 1, caracterizado además porque la reacción se -  
 lleva a cabo con un isocianato de alcoholo inferior a la  
 temperatura ambiente o aproximadamente a esa temperatura,  
 en un solvente orgánico, seco no reactivo.

30

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-  
 dicación 2, caracterizado además porque el solvente se -  
 selecciona del grupo que consiste de benceno, tolueno, -  
 xileno, etanol y cloroformo.



4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque la 3-fenilpirrolidina se hace reaccionar con un halogenuro de carbamofilo disustituído y se usa generalmente un agente fijador de ácido.

5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado además porque el agente fijador de ácido se selecciona del grupo que consiste de carbonatos de sodio o de potasio.

6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque las 3-fenilpirrolidinas se tratan con fosgeno, bajo condiciones anhidras, en un solvente inerte y en presencia de un receptor de ácido para formar 1-clorocarbonil-3-fenilpirrolidinas -- que se hacen reaccionar a continuación con aminas para dar los compuestos nuevos que pertenecen a la fórmula I anterior.

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada además porque el solvente inerte se selecciona del grupo que consiste de tolueno o benceno.

8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado además porque el receptor de ácido es trietilamina.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado además porque la amina se selecciona del grupo que consiste de metilamina, etilamina y dimetilamina.

10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado además por-

Handwritten signature and date: 21-3-70



7 A

que la reacción con las aminas se lleva a cabo en una mezcla solvente a una temperatura que varía desde la ambiente hasta la temperatura del reflujo del solvente, y en presencia de un receptor de ácido.

5 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado además porque la mezcla solvente se selecciona de cloruro de metileno-éter y -- cloruro de metileno-benceno, y el receptor de ácido es -- piridina.

10 12.- Un procedimiento para la preparación de -- 1-carbamoil-3-fenilpirrolidinas.

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

15 Esta Memoria consta de veinticuatro hojas es-- critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 7 ABR. 1970

P.A.

RECEIVED  
Por Poder

21-3-70/RTA.-