



413847

F.c. 6-5-75

Int. Cl.:	607D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: FUJISAWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

Residencia: No. 3, DOSHO-machi 4<sup>o</sup>-chome, HIGASHI-ku  
OSAKA-shi.- OSAKA-fu - JAPON.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS  
DE 1-ALQUILPIRROLIDINA".

Prioridad: De la solicitud de patente japonesa núm.  
38886/72 del 18 Abril de 1972

413847

17

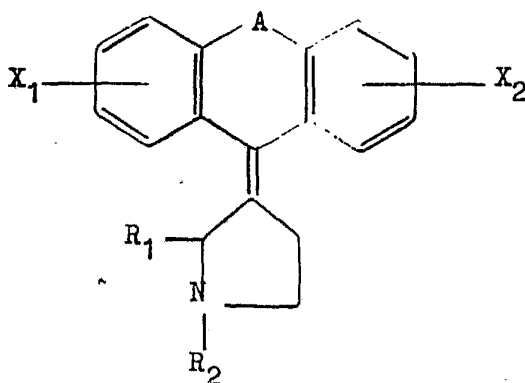


1

Resumen de la invención.

Esta invención se refiere a un proceso para preparar derivados de l-alquilpirrolidina de fórmula:

5



10

en donde A es alquileno o alquilideno, uno de entre el grupo formado por X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno o alquilo, y cada uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son alquilo, mediante reducción de un nuevo derivado de pirrolidina correspondiente, sustituido en la posición 1 con un grupo que contiene una función carbonilo.

15

20

La presente invención se refiere a un proceso nuevo para preparar derivados de l-alquilpirrolidina, y más particularmente se refiere a un proceso para preparar derivados de l-alquilpirrolidina por reducción de derivados de pirrolidina sustituidos en la posición 1 con un grupo que contiene un grupo carbonilo.

25

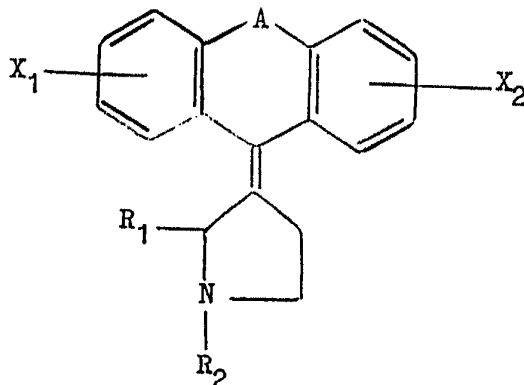
Los derivados de l-alquilpirrolidina de la presente invención tienen la siguiente fórmula:

30



1

5



(I)

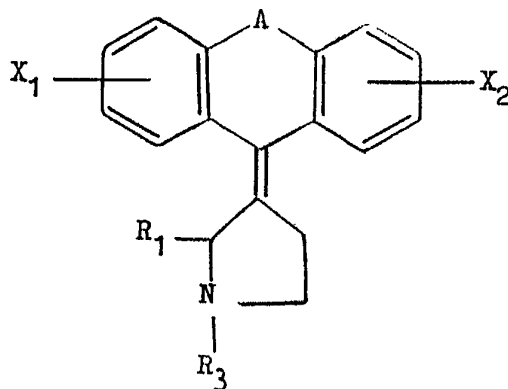
10

en donde A es alquileno o alquilideno; uno de entre el - grupo formado por  $X_1$  y  $X_2$  es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno o alquilo y  $R_1$  y  $R_2$  son ambos alquilo.

15

De acuerdo con la presente invención los derivados de 1-alquilpirrolidina (I) pueden prepararse por reducción de un derivado de pirrolidina sustituido en la - posición 1 con un grupo que contiene una función carbonilo y que tiene la siguiente fórmula:

20



(II)

25

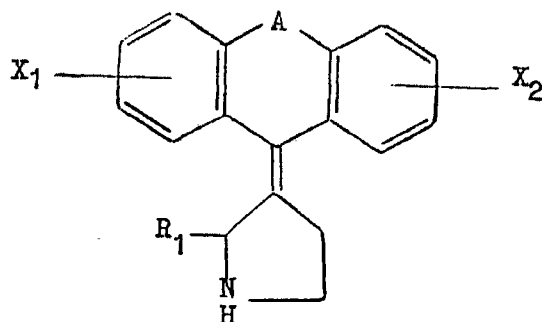
en donde  $R_3$  es alcanilo o formilalquilo, y A,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $R_1$  son los mismos que se definieron anteriormente.

30

Los derivados de pirrolidina de partida (II) son compuestos nuevos y pueden prepararse por reacción de un derivado de pirrolidina de la siguiente fórmula:



1



(III)

5

en donde A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> son los mismos que se definieron anteriormente, con un ácido carboxílico alifático o sus derivados reactivos en el grupo carboxilo de la siguiente fórmula:

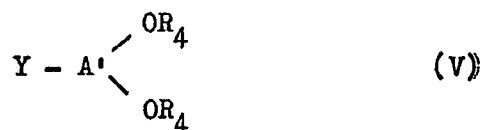
15



en donde R'<sub>3</sub> es alcancilo.

20

Alternativamente los derivados de pirrolidina de partida (II) en donde R<sub>3</sub> es formilalquilo pueden prepararse por reacción de un derivado de pirrolidina de fórmula (III) con un agente formador del grupo N-acetal de la fórmula:



25

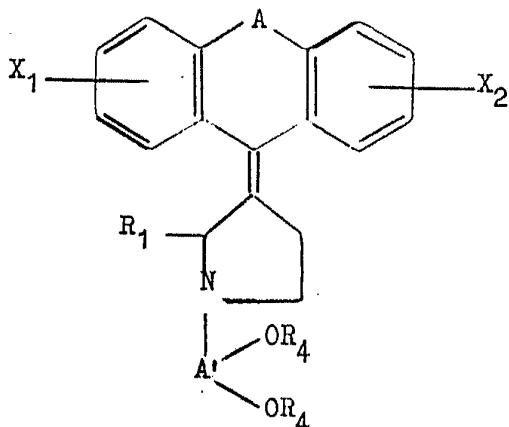
en donde A' es alcanilideno, R<sub>4</sub> es alquilo, e Y es un resto de un ácido, y mediante hidrólisis del derivado de 1-acetalpirrolidina resultante de fórmula:

30

413847



1



5

(VI)

10

en donde A, A', X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son los mismos definidos anteriormente.

Los grupos en las anteriores fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) son, más particularmente, los mencionados más abajo.

15

"A" puede ser alquileno, tal como metileno, etileno, propileno, o trimetileno, o un alquilideno, tal como etilideno, propilideno o isopropilideno; "A'" puede ser un alcanilideno, tal como metilidino (por ejemplo, 1, 1,1-metanotriilo, 1-etanil-2-ilideno, 1-propanil-3-ilideno o 2-etil-1-etanil-2-ilideno; uno de los "X<sub>1</sub>" y "X<sub>2</sub>" puede ser hidrógeno, y el otro de ellos puede ser hidrógeno,

20

un halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, o un alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser, iguales o diferentes, un alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, o isobutilo; R<sub>3</sub> puede ser un alcanilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, caproilo o isocaproilo o un formialquilo, tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo, o isobutilo sustituido con formilo y R'<sub>3</sub>

25

tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, caproilo o isocaproilo o un formialquilo, tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo, o isobutilo sustituido con formilo y R'<sub>3</sub>

30



413847

1 puede ser alcanóilo tal como se mencionó para R<sub>3</sub>; e Y puede ser un resto de un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido alquilsulfúrico, ácido aralquilsulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o -  
5 ácido toluenosulfónico.

Los derivados de pirrolidina (III) que se utilizan para la preparación de los materiales de partida (II) son compuestos conocidos, por ejemplo la 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-iliden)pirrolidina ha  
10 sido descrita en la Memoria de la Solicitud de Patente Japonesa No. 15973/1968 y otros compuestos pueden prepararse de la misma manera tal como se describe en la Patente Japonesa.

15 Los ejemplos de derivados de pirrolidina adecuados (III) pueden ser, 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-iliden) pirrolidina, 2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina, 2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-pirrolidina, 2-metil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina, 2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidrodibenzo[a,d]cicloocten-12-iliden)pirrolidina, y 2-metil-3-(10,10-dimetil-9,10-dihidroantracén-9-iliden)pirrolidina.  
20

25 Para la reacción de un derivado de pirrolidina (III) con un ácido carboxílico alifático (IV), puede usarse también un derivado reactivo del ácido carboxílico alifático. Los ejemplos de ácidos carboxílicos (IV) adecuados pueden ser ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, áci-  
30

413847

17 AB



1 do isovaleriánico, ácido piválico, ácido caproico, ácido  
isocaproico, o similares. Los correspondientes derivados  
reactivos en el grupo carboxílico pueden ser, haluro de -  
ácido, azida de ácido, anhídrido de ácido, amida de ácido,  
5 ester o similares. El más valioso de ellos es el cloruro  
de ácido o los ésteres tales como el éster metílico, es-  
ter etílico, éster cianometílico, éster p-nitrofenílico  
o éster pentaclorofenílico. El derivado reactivo adecuado  
puede ser seleccionado opcionalmente de acuerdo con la na-  
10 turaleza del ácido carboxílico alifático.

Cuando se utiliza el ácido carboxílico alifático  
(IV) en forma del ácido libre o la sal del mismo, se pue-  
de llevar a cabo la reacción preferiblemente en presencia  
de un agente condensante, tal como, polifosfato, dicitclohe-  
15 xilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida,  
pentametilén-cetena-N-ciclohexilimina, tamices molecula-  
res (Molecular Sieves, marca registrada de las zeolitas  
sintéticas, fabricadas por Linde Co.), resinas de cambio  
iónico, sal inerte del hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofe-  
20 nil)isoxazolio, o sal de 2-etil-7-hidroxibencisoxazolio  
y otros agentes condensantes convencionales.

Cuando se utiliza una sal del derivado de pirro-  
lidina (III) la reacción puede llevarse a cabo preferi-  
blemente en presencia de una base, tal como un hidróxido,  
25 carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo -  
de sodio o potasio) o metal alcalinotérreo (por ejemplo  
de magnesio o calcio), triálquilamina o piridina, y las  
bases líquidas tales como triálquilamina o piridina pue-  
den comportarse también como disolvente.

30 La reacción puede llevarse a cabo usualmente en



1 un disolvente tal como éter, benceno, tolueno, xileno,  
cloroformo, tetracloruro de carbono, clorometano, diclo-  
rometano, eter petróleo, bencina de petróleo, ligroína,  
5 tetrahidrofurano, dioxano o agua. El disolvente no se li-  
mita a éstos, sino que puede utilizarse también cualquier  
otro disolvente. Además, no hay limitación particular pa-  
ra la temperatura de reacción, sino que se lleva a cabo  
usualmente a temperatura comprendida entre la ambiente  
y temperatura elevada.

10 El derivado de pirrolidina (III) se hace reaccio-  
nar con el ácido carboxílico alifático (IV) o con el de-  
rivado reactivo en el grupo carboxílico para dar el de-  
rivado de pirrolidina (II) sustituido con un grupo que  
contiene una función carbonilo en, el que  $R_3$  es alcanilo.

15 La reacción del derivado de pirrolidina (III) con  
el agente formador del grupo N-acetal (V) puede usualmen-  
te llevarse a cabo en presencia de un agente condensante  
básico. Los ejemplos adecuados del agente condensante -  
básico pueden ser hidróxido, carbonato o bicarbonato de  
20 metal alcalino, (por ejemplo, sodio o potasio) o metal -  
alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio), trial-  
quilamina, piridina o similares. Las bases líquidas ta-  
les como trialquilamina o piridina pueden funcionar tam-  
bién como disolvente. La reacción puede usualmente lle-  
varse a cabo en un disolvente tal como eter, benceno, -  
25 tolueno, xileno, cloroformo, tetracloruro de carbono,  
clorometano, diclorometano, eter de petróleo, bencina  
de petróleo, ligroína, tetrahidrofurano, dioxano o agua.  
El disolvente no está limitado a los mencionados sino -  
30 que puede utilizarse también cualquier otro disolvente

413847



1           inerte. Además no hay limitación particular en cuanto a  
la temperatura de reacción, sino que usualmente se rea-  
liza a una temperatura comprendida entre la temperatura  
ambiente y una temperatura elevada. El derivado de l-ace-  
5           talpirrolidina (VI) puede obtenerse mediante la reacción  
anterior y el compuesto (VI) así obtenido puede utilizar-  
se en la reacción de hidrólisis subsiguiente después de  
su aislamiento o sin aislamiento.

La hidrólisis del compuesto (VI) obtenido ante-  
10           riormente puede verificarse preferiblemente en presencia  
de un ácido. No hay limitación particular en cuanto al -  
ácido, pero se utiliza generalmente un ácido orgánico, -  
tal como ácido fórmico o ácido acético, o un ácido inor-  
gánico, tal como ácido clorhídrico, o ácido bromhídrico.  
15           Puede utilizarse una mezcla de un ácido orgánico y un -  
ácido inorgánico. La reacción se lleva a cabo generalmen-  
te en un disolvente. Como disolvente puede utilizarse un  
disolvente inerte, tal como alcohol o alcohol acuoso así  
como agua, y además puede usarse también un ácido como -  
20           disolvente tal como se mencionó anteriormente. Cuando se  
utiliza como ácido un ácido inorgánico, se aísla general-  
mente el producto de reacción en forma de su sal de adi-  
ción con ácido, que puede convertirse en la base libre -  
correspondiente por tratamiento con una base.

25           De acuerdo con la reacción de hidrólisis, se ob-  
tiene el derivado de pirrolidina (II) sustituido con un  
grupo que contiene la función carbonilo en la posición 1  
en donde  $R_3$  es formilalquilo. El compuesto (II) así obte-  
nido puede aislarse, pero puede utilizarse también en la  
30           reacción subsiguiente sin aislamiento.



1 De acuerdo con la presente invención, el compuesto  
deseado (I) puede prepararse por reducción, mediante --  
un agente de reducción, de un derivado de pirrolidina (II)  
sustituído en la posición 1 con un grupo que contiene la  
5 función carbonilo.

La reacción de reducción de la invención puede ve-  
rificarse en un disolvente tal como tetrahidrofurano, eter,  
dioxano, N-metilmorfolina. El agente de reducción utiliza-  
do en la reacción puede ser cualquier reductor convencio-  
10 nal que reduzca la función carbonilo contenida en el grupo  
alcanoilo o formilalquilo. Ejemplos adecuados de agente de  
reducción pueden ser un hidruro de metal alcalino y alumi-  
nio (por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, hidruro de  
aluminio y potasio, o hidruro de aluminio y sodio), o un  
15 hidruro de un (alcoxi) metal alcalino-aluminio (por  
ejemplo, hidruro de bis(2-metoxietoxi) sodio y aluminio).  
No hay limitación particular en cuanto a la temperatura de  
reacción, aunque generalmente se lleva a cabo a una tempera-  
tura comprendida entre la temperatura ambiente y aproxima-  
20 damente la del punto de ebullición del disolvente. Puede  
aislarse el compuesto deseado (I) a partir de la mezcla de  
reacción mediante un método convencional. El compuesto de-  
seado (I) puede convertirse en la correspondiente sal de  
adición con ácido por tratamiento con un ácido orgánico,  
25 tal como ácido maleico, ácido oxálico, o ácido tartárico,  
o un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o ácido  
sulfúrico.

Los derivados de 1-alquilpirrolidina (I) de la in-  
vención son compuestos conocidos y útiles como medicamen-  
30 tos de acuerdo con su actividad tranquilizante y su acti-



1 vidad antiparkinsoniana.

Los derivados de 1-alkilpirrolidina representativos (I) preparados mediante el proceso presente son, por ejemplo, los que siguen:

5 1,2-Dimetil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (clorhidrato, p.f. 267º-269ºC)

1-Metil-2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (clorhidrato) p.f. 210º-213ºC

10 1-Etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (clorhidrato: p.f. 253º - 255ºC).

1,2-Dietil-3-(10,11, dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden) pirrolidina (clorhidrato : p.f. 200ºC)

15 1-Etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (clorhidrato: p.f. 257'5º - 259ºC)

1,2-Dimetil-3-(3-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (clorhidrato p.f. 260ºC).

20 1-Etil-2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidrodibenzo [a,d] ciclo-octen-12,iliden) pirrolidina (clorhidrato p.f. 262º -263ºC).

1,2-Dimetil-3-(10,10-dimetil-9,10-dihidroantra-cen-9-iliden)pirrolidina (clorhidrato p.f. 231º - 232ºC)

25 El proceso de la presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos, pero no se limita a los mismos.



1

EJEMPLO 1

(A) Preparación de 1-acetil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina.

5 A una solución de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidona (5,0 g) y trietilamina (4'5 g) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2'85 g) bajo agitación y enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua en porciones y se extrajo con éter. La capa etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido y con agua, se secó y se destiló para eliminar el éter, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sustancia aceitosa amarilla (4'2 g).

15 Espectro IR (película líquida) :  $1645 \text{ cm}^{-1}$  (= C=O)

(B) Preparación de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina.

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0'36 g) en éter anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una solución de 1-acetil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (1'5 g) en éter anhidro (20 ml) bajo agitación y enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente bajo reflujo durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con éter. Se separó la capa etérea y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. La capa de ácido clorhídrico diluido se lavó con éter y se neutralizó con solución acuosa

25

30

413847

- 13 -



1 de hidróxido sódico al 10% extrayéndose finalmente con  
eter. Se lavó la capa etérea con agua, se secó y se eva-  
poró para eliminar el eter, obteniéndose el compuesto -  
deseado en forma de sustancia aceitosa amarilla (1'2 g).

5 El compuesto así obtenido fué convertido en el  
correspondiente clorhidrato, según un método convencio-  
nal, y recristalizado en etanol-eter, para dar cristales  
incolores de clorhidrato de 1-etil-2-metil-3-(10,11-  
dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina  
10 (1'1 g), p.f. 253° - 255°C.

Análisis elemental: para  $C_{22}H_{25}N.ClH$

Calculado : C, 77'73; H, 7'72; N, 4'12; Cl, 10'43

Encontrado: C, 77'35; H, 7'73; N, 4'08; Cl, 11'03

15

#### EJEMPLO 2

(A) Preparación de 1-(2,2-dietoxietil)-2-metil-  
3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pi-  
rrolidina.

Una suspensión de 2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-  
20 dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina (5'0 g.),  
bromuro de 2,2-dietoxietilo (7'1 g) y carbonato potásico  
(3'8 g) en dimetilformamida (50 ml) se agitó en atmósfe-  
ra de nitrógeno gas sobre un baño de aceite a 80°C duran-  
te 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y  
25 se extrajo con eter. La capa etérea se lavó con agua, se  
secó y se trató con carbón activo. El filtrado se evaporó  
bajo presión reducida para dar una sustancia aceitosa de  
color pardo (6'8 g.). La sustancia aceitosa se destiló -  
bajo presión reducida y la fracción de p.e. 193° - 201°C/  
30 0'5 mmHg se convirtió en su oxalato según un método con-

413847



1           vencional y se recristalizó en etanol-eter para dar gránulos cristalinos incoloros del oxalato de 1-(2,2-dietoxietil)-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina, p.f. 132° - 133°C.

5           Análisis elemental: para  $C_{26}H_{32}O_2N.C_2H_2O_4$

          Calculado : C, 69'96; H, 7'13; N, 2'91

          Encontrado: C, 70'00; H, 7'43; N, 2'84

(B) Preparación de 1-formilmetil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-pirrolidina:

10           A una mezcla de ácido clorhídrico del 10% (10 ml) y ácido acético (10 ml) se le añadió 1-(2,2-dietoxietil)-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-pirrolidina (1'0 g) obtenida anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La  
15           mezcla de reacción se vertió sobre agua y se separó por - filtración el material insoluble. Se neutralizó el filtrado con carbonato sódico. El precipitado resultante se separó por filtración, se disolvió en acetato de etilo, se  
20           secó sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó para - eliminar el disolvente, obteniéndose el compuesto en forma de sustancia aceitosa (0'2 g.).

          Espectro IR (película líquida): 1738  $cm^{-1}$  (-CHO)

(C) Preparación de 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina.

25           A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0'4 g) en eter anhidro (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de la sustancia aceitosa cruda (1'5 g) obtenida anteriormente en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) bajo agitación y enfriamiento con hielo, y la mezcla se agi-  
30           tó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente

413847

- 15 -

17 ABR

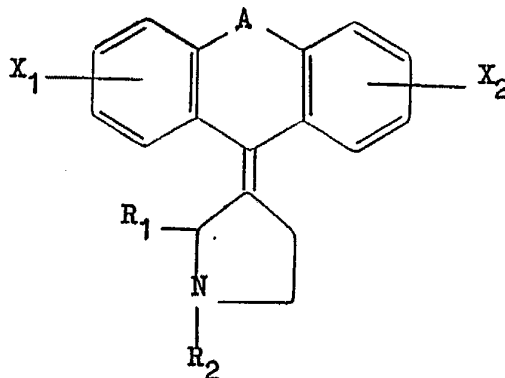


1 a temperatura de reflujo durante 4 horas. A la mezcla de  
reacción se le añadió acetato de etilo bajo enfriamiento  
con hielo para descomponer el exceso de hidruro de litio  
y aluminio, y se añadió después agua y solución acuosa -  
5 del hidróxido de sodio al 10% extrayéndose finalmente -  
con eter. La capa etérea se lavó con agua, se secó y se  
evaporó para eliminar el disolvente, obteniéndose una -  
sustancia aceitosa (0'2 g). La sustancia oleosa fué con-  
vertida en el correspondiente clorhidrato según un méto-  
10 do convencional y se recrystalizó en etanol-eter, para -  
dar cristales incolores de clorhidrato de 1-etil-2-metil-  
3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-pi-  
rrolidina, p.f. 253° - 255°C.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar derivados de 1-  
20 alquilpirrolidina de la siguiente fórmula general:

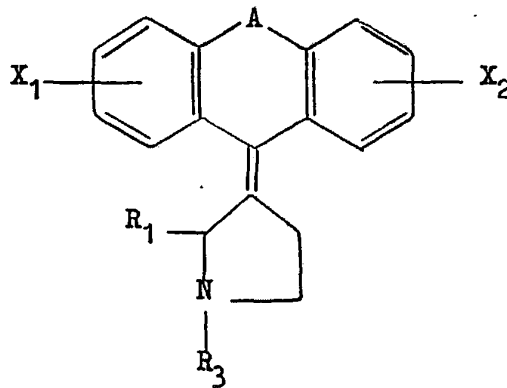


(I)

30



1 en la que A es alquileno o alquilideno, uno de los  $X_1$  y  $X_2$   
es hidrógeno y el otro es hidrógeno, halógeno o alquilo y  
2  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno de ellos alquilo, que comprende redu-  
cir un derivado de pirrolidina sustituido con un grupo que  
5 contiene una función carbonilo en la posición 1, de la si-  
guiente fórmula:



15

en donde  $R_3$  es alcanilo o formilalquilo, y A,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $R_1$   
son los mismos definidos anteriormente.

20

2. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo  
en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en -  
tetrahydrofurano, eter, dioxano y N-metilmorfolina.

25

3. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo  
en presencia de un agente reductor seleccionado del grupo  
consistente en un hidruro de aluminio y metal alcalino y  
un hidruro de metal alcalino y (alcoxi-alcoxi) aluminio.

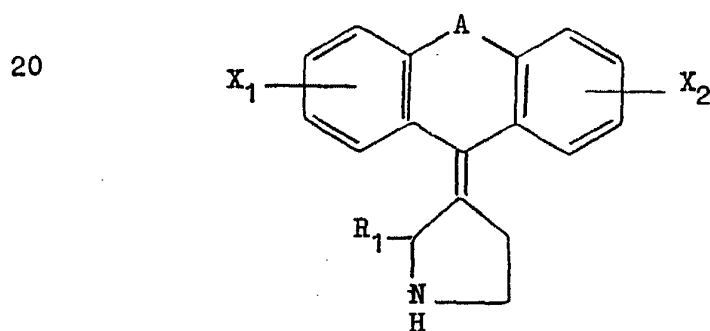
30

4. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
ción 1 para preparar un derivado de 1-alquilpirrolidina -  
seleccionado del grupo consistente en 1,2-dimetil-3-(10,11-  
-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-ciclohepten-5-iliden) pirrolidina;



1 1-metil-2-etil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-  
 -5-iliden) pirrolidina; 1-etil-2-metil-3-(10,11-dihidro-  
 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)pirrolidina; 1,2-dietil-  
 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)pirro-  
 5 lidina; 1-etil-2-metil-3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo  
 [a,d]ciclohepten-5-iliden)pirrolidina; 1,2-dimetil-3-(3-  
 metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pi-  
 rrolidina; 1-etil-2-metil-3-(5,6,7,12-tetrahidrodibenzo  
 [a,d]cicloocten-12-iliden)-pirrolidina y 1,2-dimetil-3-  
 10 (10,10-dimetil-9,10-dihidroantracen-9-iliden) pirrolidina  
 y las sales de adición de las mismas con ácidos farmacéu-  
 ticamente aceptables, que comprende reducir los correspon-  
 dientes derivados de pirrolidina (II) sustituidos con un  
 grupo que contiene una función carbonilo en la posición 1.

15 5. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
 ción 1, en el que el derivado de pirrolidina de partida  
 (II) se prepara haciendo reaccionar un derivado de pirro-  
 lidina de la fórmula siguiente:



(III)

30 en la que A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> son los mismos definidos en la  
 Reivindicación 1, con un ácido carboxílico alifático o  
 su correspondiente derivado reactivo en el grupo carbo-

413847



1 xilo, de la siguiente fórmula:

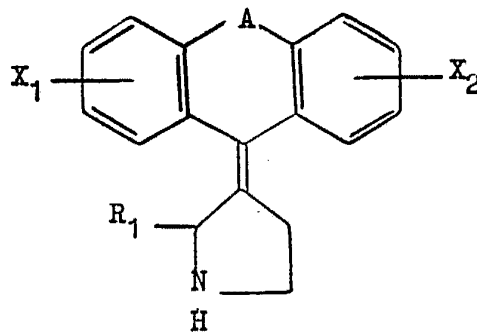


5 en donde  $R'_3$  es alcanóilo.

6. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que el ácido carboxílico (IV) se utiliza en forma de ácido libre o sal del mismo y la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación.

10 7. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que el derivado de pirrolidina (III) se utiliza en forma de una sal del mismo y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

15 8. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que el derivado de pirrolidina de partida (II) en el que  $R_3$  es formilalquilo, se prepara por reacción de un derivado de pirrolidina de fórmula:



(III)

25

en la que A,  $X_1$ ,  $X_2$  y  $R_1$  son los mismos definidos en la Reivindicación 1 con un agente formador de la agrupación N-acetal de fórmula:

30

413847



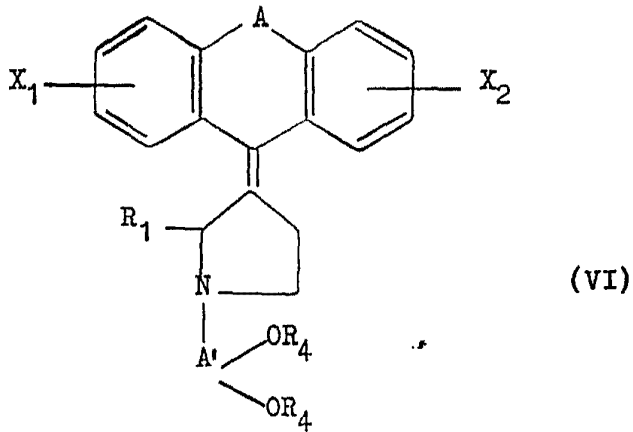
1



5

en donde A' es alcanilideno, R<sub>4</sub> es alquilo e Y es un res-  
 to de un ácido, e hidrolizando el derivado l-acetalpirro-  
 lidina resultante de la siguiente fórmula

10



15

en la que A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> son los mismos definidos en la  
 Reivindicación 1 y A' y R<sub>4</sub> son los mismos definidos más  
 arriba.

20

9. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
 ción 8, en el que la reacción del derivado de pirrolidina  
 (III) con el agente formador de la agrupación N-acetal (V)  
 se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación  
 básico.

25

10. El procedimiento de acuerdo con la Reivindica-  
 ción 8, en el que la reacción de hidrólisis del derivado  
 de l-acetalpirrolidina (VI) se lleva a cabo en presencia  
 de un ácido.

30

*lv*

413847

- 20 -

17



1                    11. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-  
licita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS  
DE 1-ALQUILPIRROLIDINA".

5                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 17 Abril de 1973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10 

10

15

20

25 

30