

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	460993	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

(RAN 4002/21)  
**PATENTE DE INVENCION**

50	PRIORIDADES:	92	FECHA	93	PAIS
	51	NUMERO			
		A 5490/76	26 Julio 1.976		Austria

43	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA"	

71	SOLICITANTE (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)	

72	INVENTOR (ES)
Karl Bernauer, Karlheins Pfoertner, Fernand Schneider y Hans Schmid.	

73	TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial .	

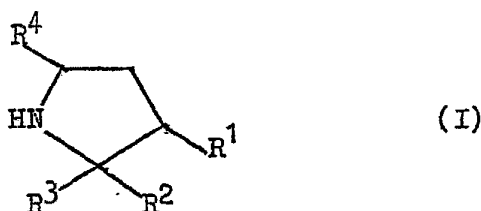
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos heterocíclicos. Más particularmente el invento se refiere a derivados de pirrolidina, a un procedimiento para la preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los derivados de pirrolidina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general

10.



15.

en donde

$R^1$  representa el grupo 2-fenilico o un grupo fenilico substituido por un grupo aminico terciario inferior,

20.

$R^2$  y  $R^3$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y

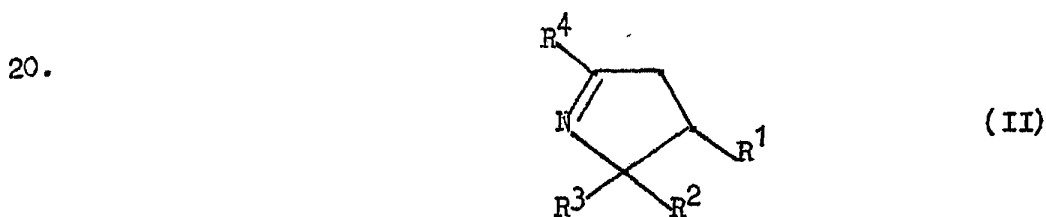
25.

$R^4$  representa un grupo fenilico que puede estar substituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro o por amino primario, secundario inferior o terciario inferior, con la salvedad de que  $R^1$  representa un grupo fenilico substituido por un grupo aminico terciario inferior cuando  $R^4$  representa un grupo fenilico o fenilico halo-substituido,

y sus sales de adición de ácido.

5. Los derivados de pirrolidina preferidos proporcionados por el presente invento son aquellos compuestos de la fórmula I en donde  $R^1$  representa el grupo 2-tienfílico y sus sales de adición de ácido. Se prefieren también los compuestos de la fórmula I en donde  $R^2$  y  $R^3$  representan cada uno un grupo metílico y sus sales de adición de ácido, como son los compuestos de la fórmula I en donde  $R^4$  representa el grupo p-metoxi-fenílico y sus sales de adición de ácido.
10. Se prefiere, especialmente, la 5-(p-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-pirrolidina en sus formas isoméricas, especialmente en la forma cis, y sus sales de adición de ácido.

15. De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de pirrolidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan reduciendo un compuesto de la fórmula general



25. o un N-óxido respectivo, si se desea, nitrando un grupo fenílico designado con  $R^4$ , si se desea, convirtiendo una base obtenida en una sal de adición de ácido, si se desea, separando una mezcla de isómero cis y trans que puede obtenerse y, también si se desea, disociando un racemato obtenido en los

antípodas ópticos.

- Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquílico de cadena lineal o ramificada conteniendo 7 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo). El grupo metílico es el grupo de alquilo inferior preferido. El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo e yodo, prefiriéndose el cloro. El término "alcoxilo inferior" significa un grupo de alcoxilo conteniendo 7 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y similares). El grupo metoxílico es el grupo alcoxílico inferior preferido. El término "amino secundario inferior" significa un grupo amínico que comporta un sustituyente alifático inferior (por ejemplo un grupo de alquilo inferior). El término "amino terciario inferior" significa un grupo amínico que comporta dos sustituyentes alifáticos inferiores o el radical de un anillo N-heterocíclico saturado heptagonal o hexagonal que puede contener un átomo de nitrógeno adicional, oxígeno o azufre y que puede estar substituido también por, a título de ejemplo, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior (por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacínilo, picolinilo, N'-metil-piperacínilo y N'-hidroxietil-piperacínilo).
25. Los compuestos de la fórmula I contienen, por lo menos, un átomo de nitrógeno básico y pueden formar, por consiguiente, sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y orgánicos (por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido succínico,

ácido maleico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares). Los clorhidratos son especialmente preferidos.

5. Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden existir también en forma de hidratos; por ejemplo, como monohidratos o polihidratos (por ejemplo trihidratos).

10. La reducción de un compuesto de la fórmula II de conformidad con el procedimiento proporcionado por este invento puede llevarse a cabo catalíticamente utilizando un catalizador de metal noble (por ejemplo platino) o utilizando un catalizador de níquel Raney. Cuando se utiliza un catalizador de níquel Raney la reducción se lleva a cabo, convenientemente, bajo una presión elevada (por ejemplo bajo una presión superior a 2 atmósferas). Cuando se lleva a cabo la reducción con el empleo de los agentes reductores antes citados los compuestos de la fórmula I se forman, predominantemente, en la forma cis (en más del 90%).

20. Sin embargo, la reducción de un compuesto de la fórmula II puede también llevarse a cabo utilizando hidrógeno nascente, preparado mediante la acción de ácidos sobre metales. El hidrógeno puede generarse, por ejemplo, mediante la acción de un ácido alcancarboxílico inferior, de preferencia ácido fórmico, sobre zinc, especialmente polvo de zinc, o sobre hierro, especialmente polvo de hierro. La reducción con zinc o hierro y ácido puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 80°C, de preferencia alrededor de 60°C. Cuando la reducción se lleva a cabo de conformidad con este procedimiento los compuestos de la fórmula I se forman, pro -

dominantemente, en la configuración trans.

5. Sin embargo, la reducción de un compuesto de la fórmula II puede llevarse a cabo también utilizando hidruros complejos (por ejemplo borohidruro sódico o hidruro de litio-aluminio). Cuando la reducción se lleva a cabo de conformidad con este procedimiento los compuestos de la fórmula I se forman, predominantemente, en la configuración cis.

10. Cuando se prepara un compuesto de la fórmula I a partir de un compuesto de la fórmula II, en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico nitro-sustituído, entonces se convierte el grupo nitro en el grupo amínico durante la reducción.

15. Cuando se requiere un compuesto de la fórmula I en donde  $R^4$  representa un grupo fenílico nitro-sustituído, entonces se introduce subsiguientemente el grupo nitro en el grupo fenílico. Esto puede llevarse a cabo utilizando un agente de nitración tal como el ácido nítrico. La nitración se lleva a cabo, convenientemente, utilizando una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado, de preferencia mientras se refrigera.
- 20.

25. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula I mediante tratamiento con un ácido apropiado.

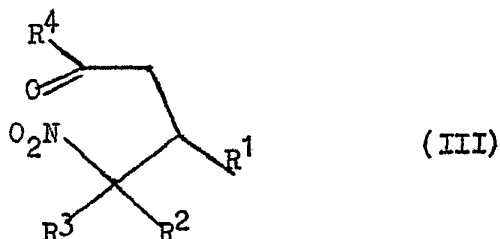
Una mezcla de isómeros cis y trans de los compuestos de la fórmula I que puede obtenerse, si se desea puede separarse en los isómeros individuales (por ejemplo mediante cristalización fraccionada). Se prefieren especialmente

los isómeros cis.

- El isómero indoscado obtenido, si se desea, puede isomerizarse a través de un compuesto de la fórmula II. Evidentemente la isomerización puede llevarse a cabo no solo sobre la mezcla isomérica sino también después de la separación de esta mezcla. La isomerización comprende una deshidrogenación y una hidrogenación subsiguiente. La deshidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante N-halogenación, especialmente N-cloración (por ejemplo con un hipoclorito de metal alcalino), y disociación subsiguiente de haluro de hidrógeno utilizando una base (por ejemplo metilato sódico). La pirrolidina así obtenida se reduce luego a los isómeros deseados de la fórmula I tal como se ha descrito anteriormente.
5. Un racemato obtenido puede disociarse en los antipodas ópticos; por ejemplo utilizando un ácido ópticamente activo, tal como ácido dibenzoiltartárico, ácido camfosulfónico y similares.
10. En una modalidad preferida del procedimiento anterior se utiliza un material de partida en donde  $R^1$  representa el grupo 2-tionílico. En otra modalidad preferida se utiliza un material de partida en donde  $R^2$  y  $R^3$  representan, cada uno, un grupo metílico. En otra modalidad preferida, se utiliza un material de partida en donde  $R^4$  representa el grupo p-metoxifenílico. En una modalidad especialmente preferida se prepara la 5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tionil)-pirrolidina, especialmente en la forma cis, o una sal de adición de ácido respectiva.
15. Los compuestos de la fórmula II anteriores y sus
- 20.
- 25.

sales de adición de ácido y sus N-óxidos son nuevos y se apreciará que forman también parte del presente invento. Estos pueden prepararse ciclizando un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado antes indicado, bajo condiciones reductoras y, si se desea, convirtiendo un compuesto resultante de la fórmula II en un N-óxido o en una sal de adición de ácido.

15.

La ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula III puede llevarse a cabo utilizando estaño y ácido acético glacial, de preferencia al punto de ebullición de la mezcla. Se obtiene, dependiendo de las condiciones utilizadas, un compuesto de la fórmula II o un N-óxido respectivo.

20.

Sin embargo la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula III para obtener un compuesto de la fórmula II puede llevarse a cabo también bajo condiciones específicas utilizando zinc y ácido alcancarboxílico inferior, de preferencia ácido fórmico. Sin embargo, en este caso, cuando debe evitarse una reducción adicional a un compuesto de la fórmula I es necesario utilizar una pequeña cantidad de zinc y breves tiempos de ciclización reductiva. Los compuestos de la fórmula II se obtienen también dismi-

25.

nuyendo la cantidad del ácido o haciendo descender la temperatura.

5. Los compuestos de la fórmula II, preparados de conformidad con cualquiera de los procedimientos anteriores pueden convertirse en, forma de por sí conocida, en sales de adición de ácido o en N-óxidos. Los N-óxidos pueden prepararse, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula II con un perácido o peróxido de hidrógeno.

10. Los materiales de partida de la fórmula II no precisan utilizarse en el procedimiento de este invento en forma aislada y no deben aislarse en todos los casos. Por el contrario es posible obtener un compuesto de la fórmula I directamente durante la ciclización reductiva de un compuesto de la fórmula III.

15. Los compuestos de la fórmula III son conocidos.

20. Los derivados de pirrolidina proporcionados por el presente invento tienen actividad farmacodinámica y, por consiguiente, pueden utilizarse como el ingrediente activo en preparados farmacéuticos. Pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral o parenteral tal como, por ejemplo, agua, 25. gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspen-

- siones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

- Los derivados de pirrolidina proporcionados por el presente invento tienen actividad analgésica sin ser adictivos. Pueden utilizarse, por consiguiente, para el control del dolor. Así pues, por ejemplo, el clorhidrato de cis-5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-pirrolidina racémica exhibe una  $DE_{50}$  de 30 (60 minutos) en la prueba de los rotarones después de administración oral a ratones. La toxicidad peroral aguda de este clorhidrato asciende a 250-500 mg/kg (valor de 24 horas) en ratones. Para este clorhidrato se ha establecido una  $DE_{50}$  de 153 (60 minutos) mg/kg en la prueba de la placa caliente.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia puede administrarse a los seres humanos en dosis individuales de alrededor de 50-200 mg de una a tres veces al día. Se prefiere la administración oral.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento:

25. EJEMPLO 1

Se disuelven 17 g de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(2-tienil)-1-pirrolina en 250 cc de etanol absoluto y se trata con 10 g de borohidruro sódico. Se agita la mezcla durante otras 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno, se evapora

- bajo presión reducida y se recoge el residuo en agua y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se disuelve la pirrolidina residual en etanol y se convierte mediante la
5. adición de ácido clorhídrico concentrado en el clorhidrato. Este se cristaliza en acetona/éter diisopropílico después de la separación del disolvente bajo presión reducida. Se obtiene el clorhidrato de cis-5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)pirrolidina de punto de fusión 181°C.
10. La 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(2-tienil)-1-pirrolina utilizada como material de partida puede prepararse como sigue:
- Se adiciona en porciones, mientras se agita y durante un período de 5 horas, 180 g de polvo de zinc a una
15. solución de 194 g de 4'-metoxi-4-metil-4-nitro-3-(2-tienil)-valerofenona en 400 cc de etanol y 400 cc de ácido fórmico. Durante esta adición se mantiene la temperatura a 48-50°C. Luego se separa por filtración el fango de zinc y se concentra intensamente el filtrado bajo presión reducida.
20. Se recoge el residuo en agua y se alcaliniza con hidróxido sódico 3-N. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleoso se cromatografía sobre gel de sílice, llevándose a cabo la elución primero con benceno puro y luego con mezclas de benceno/acetona con contenido de acetona en aumento (hasta el 50%
25. de acetona). Se obtiene 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(2-tienil)-1-pirrolina que funde a 84°C después de recristalización en n-hexano.

EJEMPLO 2

- Se disuelven 47 g de 1-óxido de 4-(p-dimetilamino-fenil)-5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolina en una mezcla de 400 cc de etanol y 400 cc de ácido fórmico y se trata en porciones al tiempo que se agita con 80 g de polvo de zinc. Durante esta adición se mantiene la temperatura a 43°C. A continuación se agita la mezcla durante otras 2 horas, luego se separa por filtración el fango de zinc y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua, se neutraliza con hidróxido sódico 3-N y se extrae con éter. Luego se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, efectuándose la elución primero con benceno puro y luego con mezclas de benceno/acetona con contenido de acetona en aumento (hasta el 50% de acetona). De este modo se obtiene trans-3-(p-dimetilaminofenil)-2,2-dimetil-5-fenil-pirrolidina que funde a 108°C-109°C después de cristalización en n-hexano.
- 5.
- 10.
- 15.

- En la cromatografía se obtiene también 5,5-dimetil-2-fenil-4-(p-dimetilaminofenil)-1-pirrolina que se trata ulteriormente tal como se describe en el ejemplo 3 que sigue.
- 20.

El 1-óxido de 4-(p-dimetilaminofenil)-5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolina utilizado como material de partida puede prepararse en la forma siguiente:

- Se disuelven 120 g de 4-metil-4-nitro-3-(p-dimetilaminofenil)-valerofenona en una mezcla de 1 litro de etanol y 1 litro de ácido fórmico. A esta solución se adiciona en porciones, mientras se agita y durante un período de 8 horas, 50 g de polvo de zinc, tomando precaución de que la tempera -
- 25.

- tura no exceda de 58°C. Se agita la mezcla durante otras 12 horas y se trata de igual modo con 50 g de polvo de zinc. A continuación se separa por filtración del fango de zinc; se diluye el filtrado con agua y se neutraliza con hidróxido sódico mientras se enfría con hielo. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno; se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se separa el disolvente bajo presión reducida. Se hierve el residuo en reflujo durante un breve tiempo en éter de petróleo de elevado punto de ebullición (fracción de 80° a 105°C). Luego se decanta del aceite oscuro no disuelto y se decolora la solución de éter de petróleo con carbón activo. Con el enfriamiento cristaliza el 1-óxido de 4-(p-dimetilaminofenil)-5,5-dimetil-2-fenil-1-pirrolina.
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 3

15. Se disuelven 16 g de 5,5-dimetil-2-fenil-4-(p-dimetilaminofenil)-1-pirrolina en 300 cc de etanol absoluto y se trata con 16 g de borohidruro sódico. Se agita la solución bajo nitrógeno a la temperatura del ambiente durante 14 horas. Se evapora a continuación hasta sequedad bajo presión reducida y se suspende el residuo en agua mediante intensa agitación. Se separa por filtración el constituyente no disuelto, se seca y se recristaliza, primero en n-hexano y luego en éter diisopropílico. Se obtiene cis-3-(p-dimetilaminofenil)-2,2-dimetil-5-fenil-pirrolidina de punto de fusión 117°-118°C.
- 20.
- 25.

#### EJEMPLO 4

Se alcaliniza una solución de 7 g de clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-1-pirrolina en agua con hidróxido sódico 3-N y se extrae con

- cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se recoge el aceite que queda después de la separación del disolvente en 150 cc de etanol absoluto y se trata la solución con 5 g de borohidruro sódico.
5. Luego se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 12 horas bajo nitrógeno. A continuación se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se suspende el residuo en agua mediante intensa agitación. Se separa por filtración el constituyente no disuelto, se seca y se recristaliza en n-pentano. Se recoge la base así purificada en ácido clorhídrico etanólico, se evapora de nuevo hasta sequedad bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en etanol/acetona. Se obtiene diclorhidrato de cis-3-(p-dimetilaminofenil)-2,2-dimetil-5-(p-metoxifenil)-pirrolidina de punto de fusión 180°C.
- 10.
- 15.

El clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-1-pirrolina utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

- Se disuelven 70 g de 4'-metoxi-4-metil-4-nitro-3-(p-dimetilaminofenil)-valerofenona en una mezcla de 600 cc de etanol y 600 cc de ácido fórmico. A esta solución se adiciona, en porciones, 120 g de polvo de zinc durante un período de 30 horas y mientras se agita, manteniéndose la mezcla a 60°C durante todo el tiempo en parte mediante refrigeración y en parte mediante calentamiento. Luego se separa por filtración el fango de zinc, se diluye el filtrado con agua y se alcaliniza con hidróxido sódico mientras se enfría con hielo. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se separa el
- 20.
- 25.

- disolvente bajo presión reducida. Se suspende el residuo en acetona a 0°C mediante intensa agitación. Se separa por filtración el constituyente no disuelto, óxido de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-l-pirrolina, y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno hasta que la fase orgánica resulta incolora. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico 3-N y se extrae de nuevo con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida queda un aceite que se recoge en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristaliza a -18°C el clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-l-pirrolina de punto de fusión 225°C (descomposición)
5. Se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno hasta que la fase orgánica resulta incolora. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico 3-N y se extrae de nuevo con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida queda un aceite que se recoge en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristaliza a -18°C el clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-l-pirrolina de punto de fusión 225°C (descomposición)
10. Se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno hasta que la fase orgánica resulta incolora. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico 3-N y se extrae de nuevo con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida queda un aceite que se recoge en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristaliza a -18°C el clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-l-pirrolina de punto de fusión 225°C (descomposición)
15. Se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno hasta que la fase orgánica resulta incolora. Se alcaliniza la fase acuosa con hidróxido sódico 3-N y se extrae de nuevo con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida queda un aceite que se recoge en ácido clorhídrico etanólico. De éste cristaliza a -18°C el clorhidrato de 2-(p-metoxifenil)-5,5-dimetil-4-(p-dimetilaminofenil)-l-pirrolina de punto de fusión 225°C (descomposición)

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos típicos proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

20. Se produjeron pastillas conteniendo los ingredientes siguientes :

Clorhidrato de 5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-l-pirrolidina (ingrediente activo)

		130,0 mg
25.	Manitol	100,0 mg
	Almidón de maíz	145,0 mg
	Polivinilpirrolidona	15,0 mg
	Talco	9,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		400,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con el manitol y una parte del almidón de maíz y se tamiza. Se granula la mezcla en polvo resultante en la forma usual con la polivinilpirrolidona, que se disuelve en un disolvente apropiado y se seca. Los ingredientes restantes se combinan luego y se comprime la mezcla resultante para formar pastillas de tamaño apropiado.

5.

EJEMPLO 6

Una solución para inyección se obtiene disolviendo 130 g de clorhidrato de 5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-1-pirrolidina en 1 litro de agua para inyección. Se filtra la solución para eliminar las briznas al tiempo que se gasea con nitrógeno y se envasa en ampollas de 1 cm<sup>3</sup>, también mientras se gasea con nitrógeno. Se cierran las ampollas y se esterilizan en una autoclave de vapor a 120°C durante 20 minutos.

10.

15.

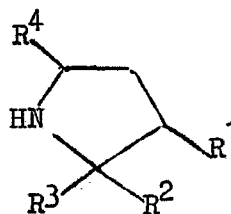
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente austriaca núm. A 5490/76 de 26 de julio de 1976.

20.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina, de la fórmula general

25.

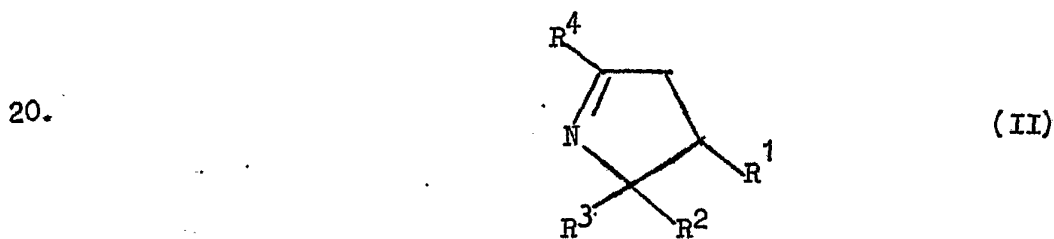


(I)

to

en donde

- $R^1$  representa el grupo 2-fenilico o un grupo fenilico substituido por un grupo aminico terciario inferior,
- 5.  $R^2$  y  $R^3$  representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior y
- $R^4$  representa un grupo fenilico que puede estar substituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro o por amina primaria, secundario inferior o terciario inferior, con la salvedad de que  $R^1$  representa un grupo fenilico substituido por un grupo aminico terciario inferior cuando  $R^4$  representa un grupo fenilico o fenilico halo-substituido,
- 10. y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende reducir un compuesto de la fórmula general



- 25. o un N-óxido respectivo, si se desea, nitrar un grupo de fenilo designado con  $R^4$ , si se desea, convertir un base obtenida en una sal de adición de ácido, si se desea, separar una mezcla de isómero cis y trans que pueden obtenerse y, también si se desea, disociar un racemato obtenido en los antipodas ópticos.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la



reivindicación 1, caracterizado en su realización porque se utiliza un material de partida en donde  $R^1$  representa el grupo 2-tienílico.

5. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado en su realización porque se utiliza un material de partida en donde  $R^2$  y  $R^3$  representan, cada uno, un grupo metílico.

10. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 inclusivas, caracterizado porque en su realización se utiliza un material de partida en donde  $R^4$  representa el grupo p-metoxifenílico.

15. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivas, caracterizado porque preferentemente se obtiene 1 a 5 (p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-pirrolidina o una sal de adición de ácido respectiva.

20. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusivas, caracterizado porque también preferentemente se obtiene la cis-5-(p-metoxifenil)-2,2-dimetil-3-(2-tienil)-pirrolidina o una sal de adición de ácido respectiva.

7.- Un procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

460993

- 19 -

Madrid, a 23 Julio 1977

JAIME ISERN  
p.p.



Firmado por JOSE F. NIETO

