

443846



P.- 61.998

AHR Case 321

Int. Cl. ² C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia
23220, Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-R-3-PIRRO
LIDINIL- α , α -DIFENILACETAMIDAS, -ACETONITRILOS Y
- METANOS".

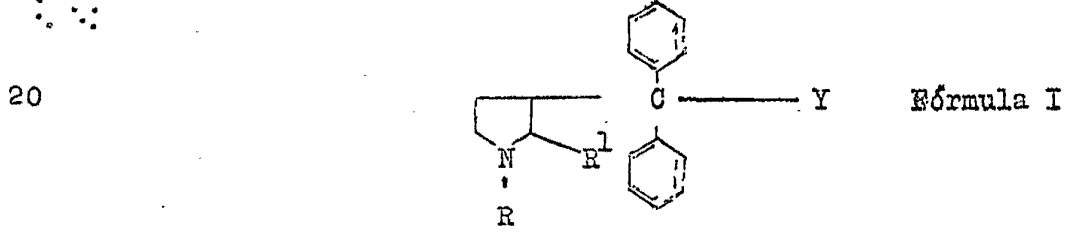
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos compuestos orgánicos heterocíclicos que pueden referirse como alfa, alfa, alfa-acetamidas trisustituidas-, acetonitrilos y -metanos, y concierne más particularmente con 1-R-3-pirrolidinil-
 5 alfa, alfa-difenilacetamidas, -acetonitrilos y -metanos, composiciones que contienen lo mismo como ingredientes activos y los métodos para usarlos.

Se exponen ciertos compuestos en la presente solicitud, especialmente las 1-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetamidas (y -acetonitrilos) como intermediarios en las Patentes Norteamericanas 3,192,206; 3,192,210; 3,192,221 y 3,102, 230.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está especialmente concernida con compuestos orgánicos heterocíclicos, las composiciones que contienen los compuestos como ingredientes activos y los métodos para usar las composiciones para controlar las arritmias cardíacas, los compuestos tienen la fórmula:



en donde; R es hidrógeno, alquilo inferior; cicloalquilo inferior o fenilalquilo inferior; R¹ es hidrógeno o alquilo in-



-3-

ferior, Y es carbamoilo, di-alquilcarbamoilo inferior, pirroli-
dinil carbonilo, morfolin carbonilo, ciano o hidrógeno, y las
sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los mis-
mos.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

Los compuestos que se describen después y que se re-
presentan con la Fórmula I anterior se muestran con procedimien-
tos farmacológicos aceptados por tener utilidad como agentes
fisiológicamente activos y particularmente, como agentes antia-
rrítmicos efectivos, que se aplican terapéuticamente en el tra-
tamiento de las arritmias cardíacas.

15

20

La acción de ciertos compuestos que se exponen en la
presente invención al contrarrestar la arritmia cardíaca, se
demuestra con el siguiente procedimiento. El procedimiento se
lleva a cabo bajo anestesia barbitúrica usando perros adultos
meztisos de cualquier sexo pesando desde 8 a 14 kg. Se usó un
polígrafo Grass Modelo 7 para registrar la presión de la sangre
arterial femoral (transductor Statham P23AC) y el electrocardio-
grama (preamplificador Gras 7p4). La Oubaína se dió en forma
intravenosa en una dosis inicial de 40^µ/kg, en una segunda dosis
de 20^µ/kg, dada 30 minutos después de la primera dosis, y en do-
sis subsecuentes de 10^µ/kg que se repitieron a intervalos de
15 minutos según se requirió para producir las arritmias cardí-
acas que persistieron durante por lo menos 15 minutos. Cuando se
establecieron las arritmias, los compuestos de prueba se adminis-

25



-4-

traron por infusión (bomba de infusión Harvard Modelo 942) en una vena femoral a una velocidad de 1 mg/kg/min. Las concentraciones de los compuestos se ajustaron de conformidad al peso del perro para permitir un volumen de infusión de 1 ml/min. Los compuestos, que se consideraron activos, como agentes antiaritmicos, causaron la reversión al ritmo del seno que se mantuvo por lo menos durante 60 minutos.

Los Ejemplos 3, 7 y 8, representan los compuestos preferidos y el del ED₅₀ (bomba de infusión, mg/kg) de los compuestos respectivos son 2.0, 4.25 y 3.25.

Es, en efecto, un objeto de la presente invención proporcionar compuestos con un alto grado de actividad antiaritmica. Un objeto adicional es la provisión de los compuestos que tengan actividad antiaritmica y que produzcan efectos mínimos secundarios. Un objeto adicional es el proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos como ingredientes activos. Un objeto todavía adicional es el proporcionar un método para usar los agentes antiaritmicos en el tratamiento de animales vivos y especialmente individuos mamíferos. Los objetos adicionales serán aparentes para un experto en la técnica y aún otros objetos llegarán a ser aparentes después.

La invención también incluye las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de las mencionadas bases y los isómeros ópticos de las mismas que se forman con ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos. Tales sales se preparan, general-



mente, con los métodos que se conocen en la técnica. La base se reacciona con ya sea la cantidad calculada del ácido orgánico o inorgánico en solvente acuoso miscible, tal como etanol o isopropanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento o con un exceso del ácido en un solvente acuoso inmiscible, tal como éter etílico o éter isopropílico, con la sal deseada que se separa directamente. Ejemplares de tales sales orgánicas son aquellas con ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, tartárico, málico, cítrico y lo semejante. Ejemplares de tales sales inorgánicas son aquellas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico.

En las definiciones de los símbolos de la Fórmula I anterior y donde aparezcan en cualquier parte durante toda esta especificación, todos los términos tienen el siguiente significado.

El término, "alquilo inferior" como se usa aquí, incluye radicales de cadena derivada y recta desde 1 a 8 átomos de carbono inclusive. Ejemplos de los radicales alquilo inferior son: metilo, etilo, propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo, isooctilo y lo semejante.

El término "cicloalquilo inferior" como se usa aquí, incluye radicales primariamente cíclicos que contienen 3 a 9 átomos de carbono inclusiva y abarca tales grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo,

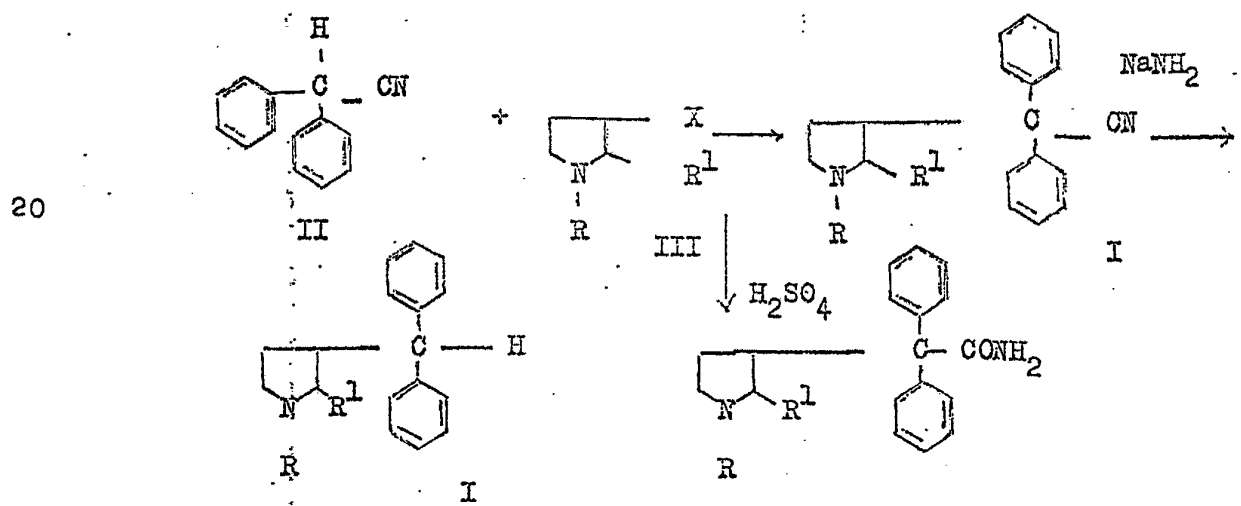
propilciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "alquilo inferior de fenilo" como se usa aquí, incluye alquilo inferior, grupos de fenilo sustituido tal como bencilo, penetilo, metilbencilo, fenpropilo y lo semejante.

5 La materia prima para algunos de los compuestos de la presente invención es alfa, alfa-difenilacetnitrilo (II). Algunos de los compuestos de la Fórmula I se preparan al reaccionar alfa, alfa-difenilacetnitrilo con una l-R-3-halopirrolidina selecta (III) o un l-R-3-pirrolidiniltosilato (III) para dar

10 l-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetnitrilo. Los acetnitrilos preparados de este modo están dentro del propósito de la Fórmula I y también sirven como intermediarios para la preparación de las l-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetamidas y los l-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilmetanos de la Fórmula I.

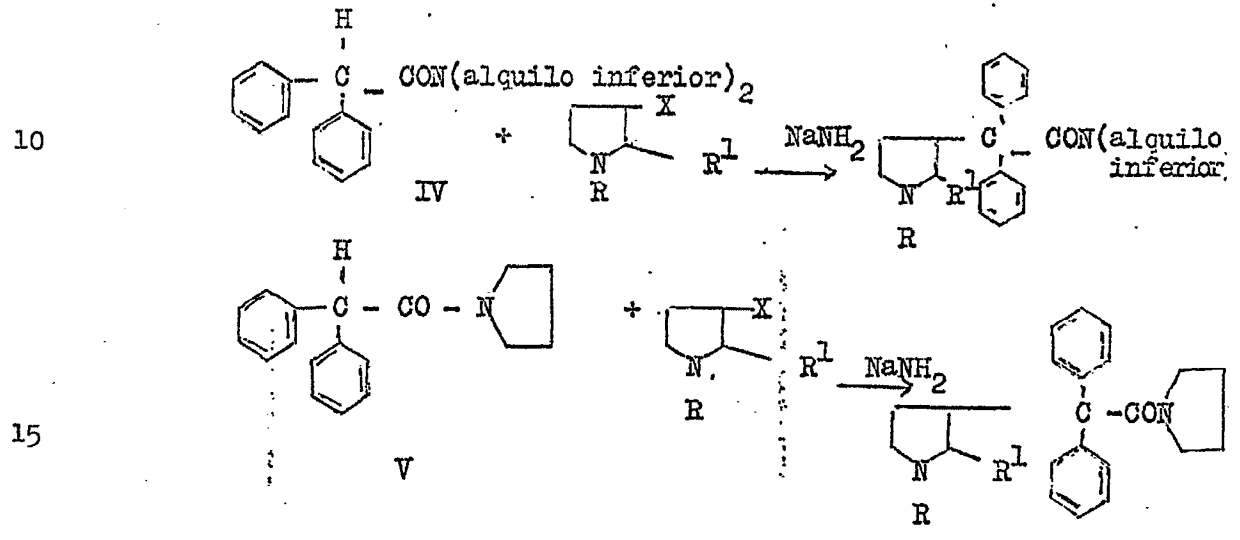
15 Las reacciones anteriores están de acuerdo con la siguiente secuencia gráfica de la reacción:





en donde R y R¹ tienen los valores que asignan arriba, Y de la Fórmula general I se muestra como -CN, -CONH₂, y -H y X es un haluro, preferiblemente cloro o un grupo tosilato.

Algunos de los compuestos de la Fórmula I y en particular aquellos compuestos en donde Y es un radical amido, se pueden preparar por un proceso que se ilustra con las siguientes ecuaciones:



Los procesos que se ilustran arriba se llevan a cabo como se describe más completamente después para la preparación de una 1-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetamida en donde una N,N-dialquilo inferior-alfa, alfa-difenilacetamida IV o una difenilacetilpirrolidina V se metala primero en un solvente aprótico seco usando sodamida y la sal se reacciona luego con una 3-halopirrolidina selecta o un 3-pirrolidiniltosilato. La reacción de la difenilacetilpirrolidina V con una 3-halopirrolidina

III escogida o 3-pirrolidiniltosilato III se aplica para otros difenilacetilheterociclos como por ejemplo, difenilacetilmorfolina y difenilacetilpiperidina.

5 Los 1-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetoneitrilos I, se preparan generalmente al alquilar el metal alcalino, p. e., sal sódica de alfa, alfa-difenilacetoneitrilo con la apropiada 1-R-3-halo (p. e., cloro)pirrolidina o el 1-R-3-pirrolidiniltosilato apropiado en un solvente adecuado tal como tolueno seco. La sal sódica de alfa, alfa-difenilacetoneitrilo se forma por la
10 reacción del nitrilo con una amida de metal álcali, p. e., sodamida en un solvente seco, p. e., tolueno. La condensación con 3-cloropirrolidina o el 3-pirrolidiniltosilato se lleva a cabo generalmente con aplicación de calor, p. e., al refluir benceno, tolueno o el solvente semejante durante un período prolongado,
15 p. e., aproximadamente 3 horas. El solvente, p. e., solución de tolueno, se lava entonces con agua y el producto se extrae como con un ácido clorhídrico normal. El extracto ácido se puede entonces basificar con hidróxido sódico, se extrae con un solvente insoluble en agua tal como éter o cloroformo, se lava y se
20 seca la solución, con sulfato sódico, se concentra y luego el residuo se destila en vacío.

Los 1-R-3-pirrolidinil-alfa, alfa-difenilacetoneitrilos se calientan en ácido sulfúrico concentrado durante un período de aproximadamente desde 15 horas a aproximadamente 30 horas a
25 una temperatura de aproximadamente desde 50°C a aproximadamente



80°C, preferiblemente 60°C a 70°C. La mezcla ácida se enfría y se mantiene debajo de aproximadamente 50°C, mientras que la solución se basifica usando una solución fuertemente básica como por ejemplo hidróxido de sodio al 50%; los productos acetamida se extraen con un solvente adecuado tal como cloroformo o acetato etílico, el extracto se concentra y se deja que se separan los productos de las soluciones concentradas.

Los 1-R-3-pirrolidinil-alfa,alfa-difenilmetanos de la Fórmula I, al refluir una mezcla de los acetonitrilos precursores y la amida sódica en un solvente aprótico seco como por ejemplo tolueno, durante un período de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 30 horas. Las mezclas frías se diluyen con agua, las capas orgánicas se separan y se secan con un agente secante adecuado tal como suflato sódico, las soluciones secan se filtran y concentran y los productos residuales se aíslan con un procedimiento adecuado tal como destilación al vacío o conversión a una sal ácida de adición que se purifica además por cristalización.

Los compuestos de la Fórmula I, en donde R es hidrógeno, se preparan al agitar un compuestos en donde R es bencilo en tres atmósferas de hidrógeno usando un catalizador de paladio en carbón vegetal. Los compuestos, en donde R es bencilo, se preparan usando 1-bencil-3-halopirrolidinas como reactivos.

Ejemplo 1

Alfa,alfa-difenil-alfa-(1-isopropil-3-pirrolidinil)acetonitrilo



5 En un frasco de fondo redondo con tres cuellos y capacidad de 2 litros, adaptado con termómetro de crisol, condensador de reflujo, agitador eléctrico y embudo gotero, se colocaron 47.5 g (1.22 moles) de amida sódica seguido por 300 ml de tolueno seco. A estos, se añadió gota a gota a 50°C 214 g (1.11 moles) de difenilacetónitrilo en 800 ml de tolueno seco. Cuando se completó la adición, ala temperatura se elevó lentamente al reflujo y se mantuvo durante 4 horas. A la mezcla s de reflujo se añadió a una velocidad rápida gota a gota 164.9 g (1.11 moles de 1-isopropil-3-cloropirrolidina. Se continuó el reflujo y la agitación durante 3 horas, y se dejó permanecer a la mezcla durante la noche. La solución de tolueno se lavó con un litro de agua y se extrajo con aproximadamente 2 litros de ácido 1N clorhídrico. La capa acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio diluido y se extrajo con varias porciones de éter. La solución etérea se secó con sulfato sódico, se concentró y el residuo se destiló a través de una columna perlada de 20.32 cm (8^{va}). El rendimiento, fué de 216 g (64%); t.e. 175-177°C/0.25 mm. El producto se cristalizó en fijo y se recrystalizó a partir de isoctano.

10

15

20

La temperatura de fusión es 73-74°C.

Análisis: calculado para $C_{21}H_{24}N_2$: C, 82.85; H, 7.95; N, 9.20
se encontró : C, 82.88; H, 7.89; N, 9.05

Ejemplo 2

Alfa, alfa-difenil-alfa-(1-etil-3-pirrolidinil)acetamida

25



5 A 240 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadieron
60 g (0.21 moles) de alfa, alfa-difenil-alfa-(1-etil-3-pirrolid-
dinilacetónitrilo. La mezcla se agitó hasta que tuvo lugar la
solución y se dejó permanecer a 70°C durante 24 horas. La solu-
ción se vertió en hielo, se hizo básica con hidróxido amónico y
se extrajo con aproximadamente 1000 ml de acetato etílico. La
solución de acetato etílico se secó sulfato sódico anhidro y se
concentró a aproximadamente 200 ml. Los cristales blancos que
se obtuvieron en el enfriamiento se volvieron a cristalizar a
10 partir de una mezcla de ligroína y acetato etílico. El rendi-
miento fué 34 g (52.5%); t.f. 141-142°C.

Análisis: calculado para $C_{20}H_{24}N_2O$: C, 77.88; H, 7.84; N, 9.09
se encontró : C, 79.70; H, 8.18; N, 8.83

Ejemplo 3.

15 Alfa-(1-ciclohexil-3-pirrolidinil)-alfa, alfa-difenilacetamida

A 80 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadieron
20 g (0.057 moles) de alfa-(ciclohexil-3-pirrolidinil)-alfa-
alfa-difenilacetónitrilo. La mezcla se agitó hasta que ocurrió
la solución al mismo tiempo que se enfrió en un baño de hielo
hasta que el calor ya no evolucionó. La solución se calentó a
20 70°C durante 48 horas, se vertió en hielo y se hizo básica con
hidróxido amónico. El precipitado sólido blanco resultante se
tomó en acetato etílico y la solución se secó con sulfato sódico.
Se concentró la solución y el aceite residual se tomó en ligroína
25 na caliente, se filtró y se dejó permanecer durante toda la no-



-12-

che a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se re-
cristalizaron a partir de la ligroína. Rendimiento 9.0 g (42.5%
t.f. 119-121°C.

Análisis: calculado para $C_{24}H_{30}N_2O$: C, 79.51; H, 8.34; N, 7.73
5 se encontró : 8, 79.69; H, 8.51; N, 7.58

Ejemplo 4

N,N-dimetil-alfa,alfa-difenil-alfa-(1-metil-3-pirrolidinil)
acetamida

10 A una suspensión de 20 g (0.5 moles) de sodamida en
750 ml de tolueno seco, se añadieron gota a gota 50.58 g
(0.5 moles) de 1-metil-3-pirrolidinol con enfriamiento de bajo
de los 30°C. Después de la agitación durante 1 hora, se añadió
rápidamente 95.32 g (0.05 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo
en 500 ml de tolueno seco a una temperatura debajo de los 10°C
15 mantenida por el baño de acetona y el hielo seco. La tempera-
tura se dejó venir a temperatura ambiente y se agitó durante
2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y lavó con 500 ml de
agua fría y se secó la capa de tolueno con sulfato cálcico, se
filtró y la solución seca de tolueno se concentró a presión re-
20 ducida. A 93.5 g (0.39 moles) de N,N-dimetil-alfa,alfa-difenil-
acetamida en 500 ml de tolueno seco se añadieron 15.6 g (0.4 mo-
les) de sodamida y la mezcla se trajo lentamente a reflujo por
agitación. Después de refluir durante 3 horas, se añadió el
tosilato en 250 ml de tolueno seco a una velocidad conveniente a
25 la mezcla de reacción de reflujo que luego refluyó durante 3 ho-



ras. La suspensión resultante se filtró y el filtrado de tolueno se evaporó bajo vacío con bomba de agua, dejando un aceite que se llegó a enfriar y fué semicristalino y se tomó en ácido 6N clorhídrico. La solución ácida se extrajo con éter y se hizo básica con hidróxido de sodio 6N y el aceite insoluble en la base se extrajo con éter. Los extractos de éter se secaron con sulfato cálcico, se filtraron y se evaporaron dejando un aceite de ámbar. El producto se destiló a 175-180°C/0.005 mm para dar 22 g (38%) del producto.

10

Ejemplo 5

N,N-dimetil-alfa,alfa-difenil-alfa-(3-pirrolidinil)acetamida

Una solución que contiene 25.2 g (0.0720 moles) de N,N-dimetil-alfa,alfa-difenil-alfa-(1-isopropil-3-pirrolidinil)acetamida, 14.3g (0.153 moles) de fosgeno, y 7.27 g (0.0720 moles) de trietilamina en 275 ml de benceno, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con ácido diluido, la capa de benceno produjo 25.6 g de material neutro que mostró una buena unión de cloruro de carbamilo en 5.85 μ . El material se hidrolizó al refluir ácido sulfúrico al 10% durante una hora para dar 19.5 g de producto crudo. La extracción de la base y el ácido separó un poco de material neutro y la base libre se convirtió a la sal de fumarato que se volvió a cristalizar a partir de etanol y éter isopropílico; t.f. 159-160°C.

15

20

25

Análisis: calculado para $C_{24}H_{28}N_2O_5$: C, 67.90; H, 6.65; N, 6.60
 se encontró : C, 67.81; H, 6.61; N, 6.47



Ejemplo 6

1-[alfa, alfa-difenil-alfa-(1-metil-3-pirrolidinil)acetil]pi-
rrolidina

5 Una mezcla conteniendo 10 g (0.0377 moles) de 1-alfa-difenilacetilpirrolidina en 60 ml de tolueno seco y 1.60 g (0.0411 moles) de sodamida, se agitó a reflujo durante aproximadamente 45 minutos hasta que cesó la evolución del amoníaco (0.0355 moles). A la solución se añadieron 0.0377 moles de 1-metil-3-pirrolidinolbencensulfonato en 30 ml de tolueno seco y la mezcla resultante se agitó en reflujo durante toda la noche. La extrac-

10 ción de la base y el ácido dió 4.10 g de la amida de partida y 9.00 g de la fracción amina cruda. La cromatografía en el sulfato de magnesio (300 g) dió 4.442 g del producto puro que se fundió a 137-140°C después de la cristalización a partir del éter isopropílico.

15 Análisis: calculado para $C_{23}H_{28}N_2O$: C, 79.27; H, 8.10; N, 8.04
se encontró : C, 79.07; H, 8.02; N, 8.10

Ejemplo 7

Maleato de 3-benzhidrido-1-isobutilpirrolidina

20 A una solución de 41.3 g (0.13 moles) de alfa, alfa-difenil-alfa-(1-isobutil-3-pirrolidinil)acetonitrilo en 120 ml de tolueno seco, se añadieron 11.2 g (0.286 moles) de amida de sodio en un frasco de fondo redondo de 500 ml equipado con un condensador de reflujo y agitador mecánico. La mezcla agitada reflujo durante 46 horas. Se añadió lentamente un exceso grande



2

76

de agua y la capa de agua se separó y descartó después de extraerse con éter que se combinó con la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con un exceso de ácido 2N clorhídrico. El extracto ácido se basificó con hidróxido sódico y el aceite que se separó se extrajo con éter. La soluciónes etéreas se combinaron, se concentraron y el residuo se destiló. Rendimiento, 25.8 g (68%); t.e. 150-152°C/0.05 mm. A 11.2 g (0.0382 moles) del producto mencionado se añadieron 4.44 g (0.0382 moles) de ácido maleico en 150 ml de alcohol anhidro. Después que se disolvió la amina, se añadieron 100 ml de éter seco. Al estar en el refrigerador durante varios días, la solución produjo un sólido blanco que se recrystalizó a partir del acetato etílico. Rendimiento, 10.5 g (67.25%); t.f. 119-120°C. Análisis: calculado para $C_{25}H_{31}NO_4$: C, 73.32; H, 7.63; N, 3.42 se encontró : C, 73.58; H, 7.59; N, 3.55

Ejemplo 8

Alfa, alfa-difenil-alfa-(1-isopropil-3-pirrolidinil)acetamida

Se calentó una solución de 29.0 g de alfa, alfa-difenil-alfa-(1-isopropil-3-pirrolidinil)acetanitrilo en 100 ml de ácido sulfúrico concentrado a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo, la solución acídica fría resultante se hizo básica usando hidróxido sódico y la solución básica se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo seco se concentró y se cristalizó el residuo a partir de isooctano. El sólido se volvió a cristalizar a partir de éter isopro-



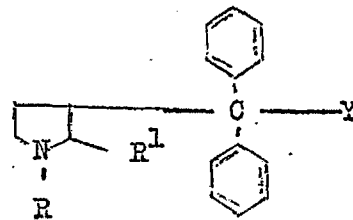
pílico para dar 13.2 g (43%) del producto que se fundió a 110.5-112.5°C.

Análisis: calculado para $C_{21}H_{26}N_2O$: C, 78.22; H, 8.13; N, 8.57
se encontró : C, 78.00; H, 8.16; N, 8.57

5 Las constantes físicas de los compuestos adicionales de la Fórmula I se prepararon con los procedimientos que se manifiestan en detalle en los Ejemplos 1-8 y se muestran en las Tablas I y II.

Tabla I - Ejemplos 9-25

10



15...

20

Ejemplo	R	R ¹	Y	T.F. (T.E. mm) °C
9	CH ₃	H	CN	81-2
10	C ₂ H ₅	H	CN	83-4
11	1-C ₄ H ₉	H	CN	76-7
12	C ₆ H ₁₁	H	CN	90
13	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CN	215-8/.01
14	CH ₃	CH ₃	CN	115-17
15	CH ₃	H	CONH ₂	154-4.5
16	n-C ₃ H ₇	H	CONH ₂	141.5-2.0
17	i-C ₄ H ₉	H	CONH ₂	85-8
18	i-C ₃ H ₇	H	CON(CH ₃) ₂	185-90/.05



-17-

Ejemplo	R	R ¹	Y	T.F. (T.E. mm) °C
19	CH ₃	H	CON(C ₂ H ₅) ₂	-
20	CH ₃	H	CONCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	114-18
21 ¹	CH ₃	H	H : <u> </u>	78-80
22 ²	C ₂ H ₅	H	H	60-3
23	i-C ₃ H ₇	H	H	94-5
24 ³	C ₆ H ₁₁	H	H	80-5
25	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	92-3

10. ¹t.f. de la sal de maleato 123-4°C; ²t.f. de la sal de maleato 102-3°C; ³t.f. de la sal de maleato 159°C.

Tabla II

Datos Analíticos sobre los Ejemplos 9 a 25

Ejem- plo	Fórmula Empírica	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
9	C ₁₉ H ₂₀ N ₂	82.57	7.29	10.14	82.82	7.45	9.72
15	10 C ₂₀ H ₂₂ N ₂	82.71	7.63	9.63	82.83	7.78	9.47
	11 C ₂₄ H ₂₂ N ₂	85.19	6.86	7.95	84.93	6.93	7.75
	12 C ₂₄ H ₂₉ N ₂	83.43	8.46	8.11	83.23	8.33	7.78
	13 C ₂₅ H ₂₄ N ₂	85.19	6.86	7.95	84.93	6.93	7.75
	14 C ₂₀ H ₂₂ N ₂	82.71	7.64	9.65	82.87	7.62	9.52
20	15 C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O	77.59	7.53	7.52	77.77	7.70	9.10
	16 C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O	78.22	8.13	8.69	78.52	8.16	8.50
	17 C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	78.53	8.39	8.33	78.77	8.61	8.34
	18 C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O	78.81	8.63	7.99	78.61	8.45	7.88
	19 C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O	78.81	8.63	7.99	78.65	8.58	8.04



Ejem- plo	Fórmula Empírica	Calculado			Encontrado		
		C	H	N	C	H	N
20	$C_{23}H_{28}N_2O_2$	75.79	7.74	7.69	75.56	7.84	7.55
21 ¹	$C_{18}H_{21}N$			5.57			5.70
	$C_{22}H_{25}NO_4$	71.91	6.86		72.13	6.84	
22 ²	$C_{19}H_{23}N$			5.28			5.49
	$C_{23}H_{27}NO_4$	72.42	7.14		72.58	7.18	
23	$C_{20}H_{25}N$	85.97	9.02	5.01	86.12	9.13	5.27
24	$C_{27}H_{33}NO_4$	74.45	7.64		74.47	7.67	
25	$C_{24}H_{25}N$	88.02	7.70	4.28	88.28	7.48	4.46

5

10

¹análisis de nitrógeno de base; análisis del hidrógeno y carbono de la sal de maleato; ²análisis de nitrógeno de la base libre; análisis del hidrógeno y carbono de la sal de maleato.

15

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas, comprendiendo como ingrediente activo, por lo menos uno de los compuestos conforme a la invención en asociación con un excipiente o vehículo farmacéutico. Los compuestos se pueden presentar en una forma adecuada para la administración oral, parenteral o intracardial, o en una forma adecuada para la inhalación. Así, por ejemplo, las composiciones para la administración oral son sólidas o líquidas y pueden tener la forma de cápsulas, tabletas, tabletas cubiertas, suspensiones, etc., empleando tales vehículos o excipientes que se usan convenientemente en la técnica farmacéutica. Los excipientes adecuados formadores de tabletas incluyen lactosa, almidones de maíz y pa-

20



pa, talco, gelatina y ácidos esteárico y silícico, estearato de magnesio y polivinilpirrolidona.

5 Para la administración parenteral, el vehículo o excipiente pueden ser un líquido estéril parenteralmente aceptable, p.e., agua o un aceite parenteralmente aceptable, p.e., aceite de arachis, contenido en ampollas.

10 Ventajosamente, las composiciones están formuladas como unidades de dosificación, cada unidad está adaptada para suministrar una dosis fija efectiva antiarrítmica del ingrediente activo. Aunque son efectivas cantidades muy pequeñas de los materiales activos de la presente invención cuando se implique la menor terapia o en los casos de administración a sujetos que tengan un peso corporal relativamente bajo, las dosificaciones unitarias son generalmente desde 5 miligramos o
15 más y preferiblemente 25, 50 ó 100 miligramos o aún más altas, dependiendo, por supuesto, de la urgencia de la situación y el resultado particular deseado. Cinco a 50 miligramos parece óptimo por dosificación unitaria, o las escalas más amplias parecen ser 1 a 100 miligramos por dosificación unitaria. Las
20 dosis diarias deben variar preferiblemente desde 10 mg a 100 mg. Es sólo necesario que el ingrediente activo constituya una cantidad eficaz, p.e., tal que se obtendrá una dosificación efectiva adecuada consistente con la forma de dosificación que se emplea. Obviamente, se pueden administrar varias formas
25 de dosificación unitaria en aproximadamente el mismo tiempo.



CAPSULAS

Ingredientes:	<u>Por cápsula, mg</u>
1.- Ingrediente activo	5.0
2.- Lactosa	140.0
3.- Estearato de magnesio	4.0

5

Procedimiento:

- (1) Mézclese 1, 2 y 3.
- (2) Tritúrese esta mezcla y mézclese de nuevo.
- (3) Esta mezcla triturada se rellena entonces en cápsul de gélatina dura NO. 1.

10

TABLETAS

Ingredientes:	<u>Mg/tableta, mg</u>
1.- Ingrediente activo	5.0
2.- Almidón de maíz	20.0
3.- Quelácido	20.0
4.- Quelcosa	20.0
5.- Estearato de magnesio	1.5

15

Procedimiento:

- (1) Mézclese 1, 2, 3 y 4.
- (2) Añádase suficiente agua en porciones a la mezcla del paso No. 1 con agitación cuidadosa después de cada adición. Tales adiciones de agua y la agitación continúan hasta que la masa es de una consistencia para permitir su conversión a gránulos húmedos.
- (3) La masa húmeda se convierte a gránulos al pasarla a

20



-21-

través del granulador oscilante, usando tamiz de malla 8.

(4) Los gránulos húmedos se secan luego en un horno a 60°C (140°F).

5 (5) Los gránulos secos se pasan luego a través de un granulador oscilante, usando un tamiz de malla 10.

(6) Lúbriquese los gránulos secos con estearato de magnesio al 0.5%.

(7) Los gránulos lubricados se comprimen en una prensa adecuada para tabletas.

10

INYECCION INTRAVENOSA

Ingredientes:

1.- Ingrediente activo 5.0 mg

2.- pH 4.0 solución amortiguadora, c.b.p. 1.0 ml

Procedimiento:

15 (1) Disuélvase el ingrediente activo en la solución amortiguadora.

(2) Filtrese en forma aséptica la solución del paso No. 1

(3) La solución estéril se rellena ahora asépticamente en ampollas estériles.

20

(4) Las ampollas se obturan bajo condiciones asépticas.

INYECCION INTRAMUSCULAR

Ingredientes:

1.- Ingrediente activo 5.0 mg

2.- Solución amortiguadora isotónica 4.0,

c. b. p.

2.0 ml

25

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Estados Unidos de América, el 26 de Diciem
bre de 1.974, bajo el N^o 536.708, se acoge a los benefi-
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

5

10

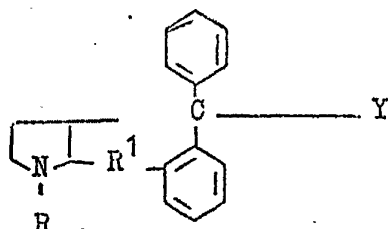
REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

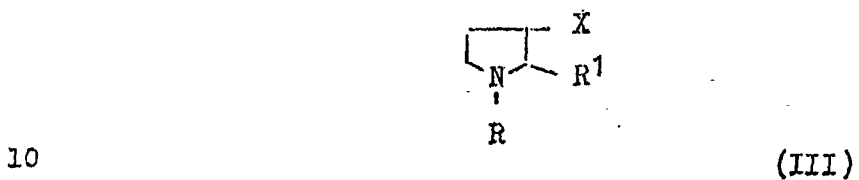
1^a.- Un procedimiento para la preparación de
1-R-3-pirrolidinil-alfa,alfa-difenilacetamidas, -acetoni-
trilos y -metanos que tienen la fórmula:



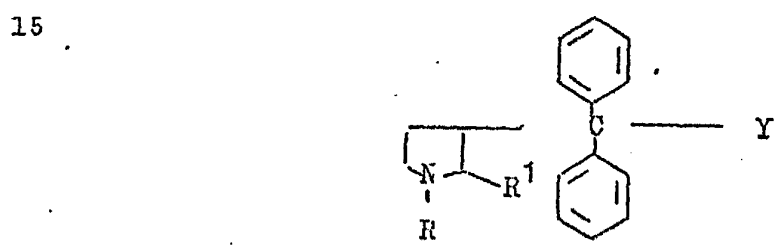
25

(I)

5 en donde R representa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior o alquilo inferior de fenilo, R¹ representa hidrógeno o alquilo inferior y Y representa carbamoilo, ciano o hidrógeno, caracterizado por hacer reaccionar difenilacetoneitrilo con una 1-R-2-R¹-pirrolidina sustituida de la fórmula general



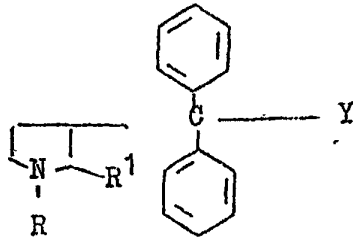
en donde R y R¹ son como se define arriba y X es un radical haluro o un radical tosilato, para formar un compuesto de la fórmula general:



20 en donde R y R¹ son como se define arriba y Y es un radical ciano, y hacer reaccionar un compuesto así formado con ácido sulfúrico concentrado o con amida de sodio para dar un compuesto de la fórmula general:

25

23.3.77



5

en donde R y R¹ son como se define arriba y Y es carbamoilo o hidrógeno, y entonces, si R representa el bencilo, hacer reaccionar en un paso adicional un compuesto así formado con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en carbón vegetal.

10

2^a.- Un procedimiento para la preparación de 1-R-3-pirrolidinil-α,α-difenilacetamidas, -acetonitrilos y -metanos.

15

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

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25. MAR 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

20

25.

23.3.77