



281405

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCESO PARA LA PREPARACION DE DIFENILALQUENILAMINAS",
a favor de la firma holandesa N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTIS-
CHE FABRIEKEN V/H BROCADES-STHEEMAN & PHARMACIA, domiciliada
en Stationsweg 33, Meppel, Holanda.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a difenilalquenilaminas
sustituídas, a un proceso para su preparación, y a composi-
ciones farmacéuticas que las contienen.

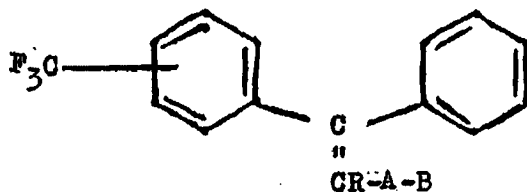
Las difenilalquenilaminas de la presente invención
tienen la fórmula:

5.

281405



5.



I

10.

en la que

A representa un grupo alquileo lineal o ramificado que contiene no más de 6 átomos de carbono,

B representa un grupo alquilamino o dialquilamino, o un grupo heterocíclico mononuclear saturado de

15.

5 o 6 miembros ligados a la cadena de hidrocarburo A a través de un átomo de nitrógeno, cuyo grupo heterocíclico puede llevar uno o más grupos alquilo y - en el caso de alquilo sustituido - incluye a lo sumo 12 átomos de carbono, y

20.

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y sus sales de adición ácidas.

Es de entender que en esta descripción y en las reivindicaciones de que se acompañan la palabra (alquilo) significa grupos alquilo que tienen cadenas lineales o ramificadas que contienen como máximo 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales heterocíclicos representados por el símbolo B son el 1-pirrolidil, 1-piperazinil, piperidino, morfolino y tiomorfolino.

25.

30.

Las difenilalquenilaminas de la fórmula I son útiles terapéuticamente, especialmente como antitusivas.



281405

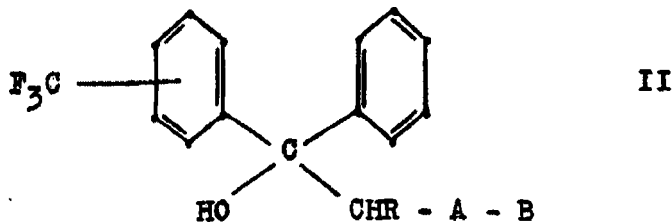
Compuestos preferidos son aquellos en los que A representa $-CH_2-$, CH_2CH_2- o $-CH-$, B, representa un grupo dialquilamino, CH_3

- 5. R representa hidrógeno o metilo, y el grupo trifluorometilo se halla en la posición orto o para (preferentemente la última) del anillo de fenilo con respecto al grupo aminoalquenilo. Son compuestos de importancia la N,N-dimetil-4-fenil-4-(p-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina, N,N-dimetil-4-fenil-4-(o-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina, y N,N-dimetil-2-metil-3-fenil-3-(-o-trifluorometilfenil)-prop-2-enilamina - siendo el primer compuesto mencionado prominente - y sus sales de adición ácidas no tóxicas.

- 15. Para propósitos terapéuticos las difenilalquenilaminas de la fórmula I pueden utilizarse como tales o en la forma de sales de adición ácidas no tóxicas, por ejemplo sales que no son perjudiciales al organismo animal cuando se usan en dosis terapéuticas, verbigracia hidroháluros, oxalatos, tartratos, fumaratos, citratos y acetatos.

- 20. Tales sales pueden obtenerse a partir de las bases por métodos de por sí conocidos, por ejemplo, pueden mezclarse cantidades equivalentes de base y ácido en un solvente orgánico inerte seguida por la evaporación del solvente, o separación de las sales por filtración en el caso de que el solvente no pueda ser disuelto en el medio empleado o solamente de modo difícil.

- 25. De acuerdo con una característica de la invención las difenilalquenilaminas de la fórmula I se preparan por el proceso que comprende la deshidratación de un compuesto de la fórmula:
- 30.



5.

(en donde los varios símbolos tienen el significado antes indicado) o sal de adición ácida del mismo por métodos de por sí conocidos para la deshidratación de alcoholes. La deshidratación puede realizarse, por ejemplo, con ácido sulfúrico o un ácido bencenosulfónico por ejemplo ácido p-tolueno sulfónico.

10.

El término "métodos de por sí conocidos" como se usa en esta descripción y las reivindicaciones que se acompañan, significa métodos empleados o descritos hasta el presente en la literatura química.

15.

Compuestos de la fórmula II se describen y reivindican en nuestra solicitud de patente española nº 281.404.

20.

Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas se hallan en °C., ilustran la invención.

E J E M P L O 1.

25.

Una mezcla de 6,75 gramos de N,N-dimetil-4-fenil-4-hidroxil-4-(o-trifluorometilfenil)-butilamina y 20 cc de ácido sulfúrico al 20% se tratan por reflujo durante una hora. Luego la mezcla se hace alcalina y se extrae con éter dietílico. La solución etérea se seca con sulfato sódico. Después que los sólidos han sido separados por filtración, se adiciona a lo filtrado una solución etérea de ácido clorhídrico.

30.



281405

5. El clorhidrato precipitado se separa por filtración y recristaliza con una mezcla de etanol y éter. Se obtienen 6 g. de clorhidrato de N,N-dimetil-4-fenil-4-(o-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina, de punto de fusión 154-156°. El punto de fusión se eleva a 155-157° por una ulterior cristalización.

	Análisis	Calculado para $C_{19}H_{21}ClF_3N$
		C: 64,13% H: 5,95% N: 3,94%
10.	Encontrado:	C: 64,51% H: 5,96% N: 3,96%

EJEMPLO II.

15. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero iniciándolo con 3,37 g de N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(m-trifluorometilfenil)-butilamina, se obtienen 2,45 g. del oxalato del N,N-dimetil-4-fenil-4-(m-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina, punto de fusión 139-140°.

	Análisis:	Calculado para $C_{21}H_{22}F_3NO_4$
		C: 61,61% H: 5,42% N: 3,42%
20.	Encontrado:	C: 61,34% H: 5,60% N: 3,78%

EJEMPLO III.

25. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero iniciándolo con 6,74 g. de N,N-dimetil-4-hidroxi-4-fenil-4-(p-trifluorometilfenil)-butilamina, se obtienen 2,05 g del oxalato de N,N-dimetil-4-fenil-4-(p-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina, punto de fusión 177-177,5°.



281405

Análisis	Calculado para $C_{21}H_{22}F_3NO_4$
	C: 61,61% H: 5,42% N: 3,42%
Encontrado:	C: 61,48% H: 5,72% N: 3,54%

5.

E J E M P L O 4.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero iniciándolo con 3,0 g de clorhidrato de N,N-dimetil-3-hidroxi-3-fenil-3-(m-trifluorometilfenil)-propilamina, se obtienen 2,5 g de oxalato de N,N-dimetil-3-fenil-3-(m-trifluorometilfenil)-prop-2-anilamina, punto de fusión 161-163° tras cristalización en una mezcla de etanol y éter.

10.

Análisis	Calculado para $C_{20}H_{20}F_3NO_4$
	C: 60,75% H: 5,10% N: 3,55%
Encontrado	C: 60,48% H: 5,12% N: 3,52%

15.

E J E M P L O 5.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero iniciándolo con 6,74 g de N,N-dimetil-2-metil-3-hidroxi-3-fenil-3-(o-trifluorometilfenil)-propilamina, se obtiene 6,5 g del oxalato de N,N-dimetil-2-metil-3-fenil-3-(o-trifluorometilfenil)-prop-2-anilamina, punto de fusión 129-130,5° tras cristalización en acetona.

20.

25.

281405

281405



Análisis: Calculado para $C_{21}H_{22}F_3NO_4$
 C: 61,61% H: 5,42% N: 3,42%
 Encontrado: C: 61,53% H: 5,54% N: 3,55%

5. EJEMPLO 6.

 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero iniciándolo con 7,59 g de 1-morfolino-2-metil-3-hidroxi-3-fenil-3-(o-trifluorometilfenil)-propano, se obtienen 6,0 g de oxalato de 1-morfolino-2-metil-3-fenil-3-(o-trifluorometilfenil)-prop-2-eno, punto de fusión 178-179,5º tras cristalización en acetona.

10.

 Análisis Calculado para $C_{23}H_{24}F_3NO_5$

 C: 61,19% H: 5,36% N: 3,11%

15.

 Encontrado: C: 61,41% H: 5,73% N: 3,25%

EJEMPLO 7.

 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero iniciándolo con 7,6 g de 1-morfolino-2-metil-3-hidroxi-3-fenil-3-(m-trifluorometilfenil)-propano, se obtienen 4,7 g del oxalato de 1-morfolino-2-metil-3-fenil-3-(m-trifluorometilfenil)-prop-2-eno, punto de fusión 182-184º tras cristalización en una mezcla de etanol y éter.

20.

281405



Análisis: Calculado para $C_{23}H_{24}F_3NO_5$

C: 61,19% H: 5,36% N: 3,11%

Encontrado: C: 61,14% H: 5,33% N: 3,30%

5.

EJEMPLO 8.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero iniciándolo con N-metil-4-hidroxi-4-fenil-4-(o-trifluorometilfenil)-butilamina, se obtiene el oxalato de N-metil-4-fenil-4-(o-trifluorometilfenil)-but-3-enilamina.

10.

La invención incluye dentro de su objeto composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos activos terapéuticos de la fórmula 1, o sales de adición ácidas no tóxicas de los mismos, en asociación con un vehículo aceptable farmacológicamente. Tales composiciones incluyen tabletas (incluyendo tabletas de acción lenta), cápsulas, soluciones inyectables, comprimidos y pulverizaciones para inhalación. Tales preparaciones pueden efectuarse en forma convencional usando diluentes conocidos en el arte. La cantidad de sustancia activa en las composiciones farmacéuticas, puede variar pero debe ser suficiente para proporcionar una cantidad de 25 a 200 mg. de sustancia activa a ser administrada diariamente al paciente, con pequeñas molestias o no. Una cantidad tal es generalmente adecuada para fines clínicos, y se da preferentemente por medio de tabletas que contienen 100 mg de sustancia activa.

15.

20.

25.

El ejemplo siguiente ilustra composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.



281405

EJEMPLO 9.

Se preparan tabletas que constan de:

N,N-dimetil-4-fenil-4-(p-trifluorometilfenil)-

-but-3-enilamina (adecuadamente en la forma de

- | | | |
|----|---|--------|
| 5. | sal de adición ácida no tóxica). | 100 mg |
| | lactosa | 120 mg |
| | almidón | 25 mg |
| | estearato magnésico y mucílago de almidón al 5% | 5 mg |

10. Los materiales anteriores se mezclan completamente y luego se tratan con una solución acuosa de gelatina. La masa resultante se granula, se pasa a través de un tamiz de 10 "mesh" y se seca durante toda la noche a una temperatura que no exceda de los 50°C. Luego los gránulos son cribados a través de un tamiz de 20 "mesh" y comprimidos dentro de
15. tabletas que pesan 250 mg cada una.

281405



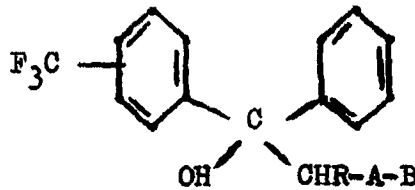
281405

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente británica núm. 36.404/61 del 10 de Octubre de 1.961.

- 5. 1. Proceso para la preparación de difenilalquenilaminas, caracterizado esencialmente por el hecho de que comprende deshidratar un compuesto de la fórmula general

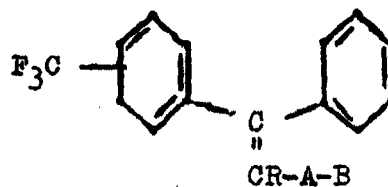
10.



15.

con medios para la deshidratación de alcoholes, para llegar a difenilalquenilaminas de la fórmula general

20.



25.

y sus sales de adición ácidas no tóxicas, en cuyas fórmulas

A representa un grupo alquileo lineal o ramifi-

2814 05



- 5. mificado que contiene no más de 6 átomos de carbono,
- B representa un grupo alquilamino o dialquilamino, o un grupo heterocíclico mononuclear saturado de 5 o 6 miembros enlazado a la cadena de hidrocarburo A, a través de un átomo de nitrógeno, cuyo grupo heterocíclico puede llevar uno o más grupos alquilo y - en el caso de alquilo sustituido - incluye a lo sumo 12 átomos de carbono, y
- 10. R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

2. Proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{o}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$, B

15. representa un grupo dialquilamino, R representa hidrógeno o metilo, y el grupo trifluorometilo ésta en la posición orto o para del anillo de fenilo con respecto al grupo aminoalqueno.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la deshidratación se realiza con ácido sulfúrico o un ácido benceno sulfónico, tal como ácido p-tolueno sulfónico.

20.

4. Proceso para la preparación de difenilalquenilaminas.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

30. Madrid, a 9 de Octubre de 1.962
p. a.

JAIÑE ISEÑ MIRALLES
P P