

- 8 FEB.



PATENTE DE INVENCION

SPA-1396/III.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>h</u>

389280

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
DIFENILMETOXIETILAMINO.

=====

Solicitante N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE FABRIEKEN v/h BROCADES-
-STHEEMAN & PHARMACIA, entidad holandesa, residente en
Loofersgracht 27-39, Amsterdam-C, Holanda.

=====

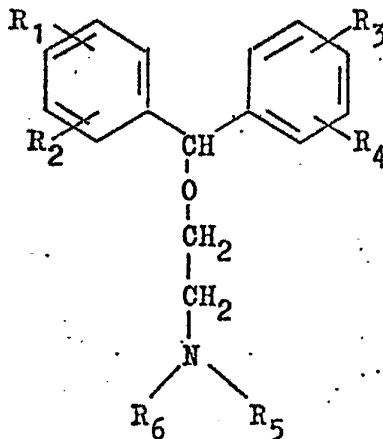
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de difenilmetoxietilamino terapéuticamente útiles y con las composiciones farmacéuticamente que los contienen.

5. Los nuevos derivados de difenilmetoxietila-

389280



mino de la invención son aquellos de fórmula general:



I

5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo inferior R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R_6 representa un grupo fenil-alquilo inferior o fenil-alquenilo inferior en los que el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo inferior,
10. y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos. Mediante los términos "alquilo inferior" y "alquenilo inferior", tal como se emplean en esta memoria, se quieren dar a entender grupos alquilo y alquenilo de cadena recta o ramificada que tengan
15. como máximo 6 átomos de carbono.

Los éteres de fórmula I poseen valiosas propiedades terapéuticas, Ellos exhiben una actividad dilatante sobre los vasos sanguíneos coronarios y muestran actividades antidepresivas, analépticas, antihistamínicas, antiacetilcolínicas, analgéticas y musculotrópicas espasmolíticas. Los éteres preferidos son aquellos

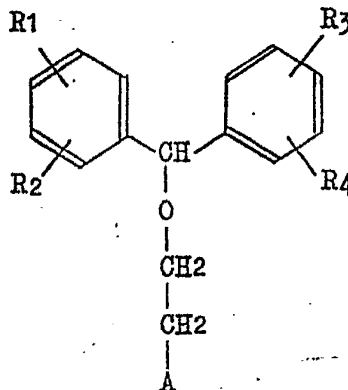
20. en los cuales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno un



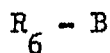
átomo de hidrógeno o uno o más de ellos representan grupos metilo o átomos de halógeno en posición orto o para y R_6 representa un grupo bencilo, cinamilo o fenétilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido por un grupo metilo.

5. Para su empleo como terapéuticos, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como bases o como sales de adición de ácidos que contengan aniones no tóxicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los hidroháluros, sulfatos, oxalatos, tartratos, fumaratos, acetatos, citratos, maleatos, succinatos, lactatos y pamoatos.

10. De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I se preparan por reacción de un compuesto de fórmula:



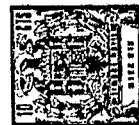
con un compuesto de fórmula



III

20. en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 se definen como anteriormente, uno de los símbolos A y B representa un átomo de halógeno y el otro un grupo de fórmula $-NH-R_5$, en el que

389280



R₅ se define como anteriormente. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, en presencia de una sustancia aceptora de ácido, por ejemplo, carbonato sódico.

5. Los materiales de partida de fórmula II se pueden preparar empleando los métodos descritos para la preparación de los o-metil-benzhidril éteres en la memoria de la patente británica núm. 961.510.

10. Las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los éteres de fórmula I pueden prepararse mediante métodos conocidos per se. Por ejemplo, la base puede tratarse con la cantidad equivalente del ácido en un disolvente inerte, para obtener la correspondiente sal de adición de ácido, o la base puede tratarse con la cantidad equivalente de un haluro de alquilo o sulfato de dialquilo apropiado en un disolvente que posea elevadas propiedades dieléctricas, por ejemplo, acetónitrilo, para obtener la sal de amonio cuaternario.

15. Mediante el término "métodos conocidos per se", tal como se emplea en esta memoria, se quiere dar a entender aquellos métodos anteriormente usados o descritos en la literatura.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO I

25. Se refluje durante 8 horas una mezcla de 37,8 g (0,157 moles) de 2-[(o-metil- α -fenilbencil)oxi]etilamina, 22,0 g (0,157 moles) de α -cloro-m-xileno, 12,4 g (0,157 moles) de piridina y 6l ml de xileno. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua. Se añade éter y se separa la capa orgánica, se seca y se evapora el di-
- 30.



- solvente. De acuerdo con el espectro RMN, el aceite bruto obtenido es una mezcla del compuesto amínico de partida, el compuesto deseado (N-2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-m-metilbencilamina) y la amina terciaria correspondiente. Los compuestos se separan por destilación fraccionada. Se obtiene una fracción de 10 g con un punto de ebullición de 180°C./0,01 mm. Hg, dando una sola mancha en el cromatograma de capa delgada y consistente en la base deseada. La base se convierte en el maleato por adición de una solución de ácido maléico en éter anhidro. La sal, después de cristalizar en una mezcla de metanol y éter, funde a 106 - 108°C.
- 5.
- 10.

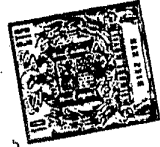
Análisis:

- Calculado para $C_{28}H_{31}NO_5$: C: 72,86% H: 6,77% N: 3,03%
15. Encontrado : C: 73,0 % H: 6,9 % N: 2,9 %

De forma análoga, usando los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

- Hidrocloruro de N-2-(difenilmetoxi)etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 146-147°C;
20. Hidrocloruro de N-2-(di-2,6-xililmetoxi)etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 178-179°C;
- Fumarato de N-metil-N-2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-bencilamina, p.f. 116-118°C;
- Fumarato de N-2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 123,5-125°C;
25. Fumarato de N-2-(p-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 116-117°C;
- Hidrocloruro de N-2-(p-cloro- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 116-118°C;
- Maleato de N-2-bis(p-clorofenil)metoxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 104-105°C

389280



- Maleato de N-2-bis(p-fluorofenil)metoxi/etil/-N-metil-
-m-metilbencilamina p.f. 97-98,5°C.
- Fumarato de N-2-(difenilmetoxi)etil/cinamilamina, p.f.
151-152°C;
5. Maleato de N-2-(p-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-
-metilcinamilamina, p.f. 86-88°C;
- Maleato de N-2-(p-cloro- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-
-metilcinamilamina, p.f. 115-117°C;
- Maleato de N-2-bis(p-clorofenil)metoxi/etil/-N-metilci-
10. namilamina, p.f. 124-125°C;
- Oxalato de N-2-bis(p-fluorofenil)metoxi/etil/-N-metil-
cinamilamina, p.f. 129-131°C;

EJEMPLO 2

15. Se refluxe, durante 30 horas, una mezcla de
2.094 g de cloruro de 2-(difenilmetoxi)etilo, 1.255 g
de N-metilcinamilamina, 690 g de carbonato potásico
y 8,5 litros de xileno anhidro. La mezcla de reacción
se enfria entonces, se lava con agua hasta neutralidad
y se seca con carbonato potásico. A continuación se
20. añade una solución de 780 g de ácido oxálico en 1,5
litros de alcohol isopropílico, lo cual proporciona
un precipitado de oxalato de N-2-(difenilmetoxi)etil/-
-N-metil-cinamilamina. La precipitación se completa
por la adición de 6 litros de éter de petróleo (p.e.
25. 80 - 100°C.). La sal se filtra y se lava con una mez-
cla de 5 litros de acetona y 15 litros de éter de pe-
tróleo (p.e. 80 - 100°C.). A continuación se disuelve
en cloroformo y se lava con agua hasta que por cromatografía de capa delgada no se detecta ninguna impureza.
30. La solución se alcaliniza por adición de una solu-

389280



- ción de hidróxido sódico, se seca con carbonato potásico y se concentra por evaporación del disolvente. El residuo se disuelve junto con 490 g de ácido fumarico en 2 litros de alcohol isopropílico, bajo suave calentamiento. Después de filtrar, se añaden al filtrado 5 litros de éter dietílico y 10 litros de éter de petróleo (p.e. 80 - 100°C.). El precipitado obtenido, consistente en fumarato de N-2-(difenilmetoxi)etil/7-N-metilcinamilamina, se filtra, se lava con 5 litros de éter dietílico y se seca in vacuo a 50°C. Rendimiento 51 %. P.f. 94,5 - 96,5°C.
- 5.
- 10.

La N-metilcinamilamina, empleada como material de partida, se prepara de la forma siguiente:

- Se añaden, gota a gota, 4,6 litros de monometilamina líquida en 23 litros de benceno, a 6.024 g de aldehído cinámico en 12 litros de benceno, en el transcurso de 1,5 horas a una temperatura de 20 - 30°C. Al mismo tiempo, se añaden a la mezcla de reacción, en 5 porciones, 12,5 Kg de sulfato sódico. Después de que la adición de monometilamina se ha completado, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 6 horas y se lava entonces 3 veces con 20 litros de agua. El benceno se destila y el residuo se disuelve en 29 litros de etanol. A la solución se añaden, en porciones, 1.140 g de borohidruro sódico, con enfriamiento (20 - 30°C).
- 15.
- 20.
- 25.

La mezcla se mantiene en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora y se refluje luego durante 1,5 horas.

- La mezcla de reacción se suspende en 25 litros de agua y 25 litros de éter dietílico. La capa etérea
- 30.

389280



se extracta con 20 litros de ácido clorhídrico 2N. El extracto se alcaliniza con hidróxido sódico y se extracta con 20 litros de éter de petróleo (p.e. 80 - 100°C.). El extracto se lava una vez con agua y se seca con carbonato potásico. El disolvente se evapora y se destila el residuo. Se obtiene la N-metilcinamilamina en un rendimiento del 50 %. P.e. 120 - 127°C/18 mm. Hg.

5.

EJEMPLO III

Se refluje durante 24 horas una mezcla de 18 g (0,075 moles) de N-metil-2-(difenilmetoxi)etilamina, 11,7 g (0,083 moles) de cloruro de fenetilo 5 g (0,075 moles) de carbonato potásico y 75 ml de xileno anhidro. La mezcla de reacción se enfría, se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Para eliminar el material de partida amínico sin reaccionar, se añaden 6 g (0,04 moles) de anhídrido ftálico y la mezcla se refluje durante 3 horas. El disolvente se destila, el residuo se disuelve en alcohol isopropílico y se añaden 8 g (0,08 moles) de ácido oxálico. Después de calentar a 50°C, la solución clara obtenida se enfría a temperatura ambiente. Tras la adición, sucesivamente, de éter dietílico y éter de petróleo (p.e. 60 - 80°C.) se obtiene un precipitado, consistente en 16 g de oxalato de N-(difenilmetoxi)etil-N-metil-fenetilamina. Después de cristalizar en una mezcla de acetona y éter dietílico, el oxalato se convierte en el hidrocloruro, el cual se cristaliza también en una mezcla de acetona y éter dietílico. P.F. 125 - 127,5°C.

10.

15.

20.

25.

EJEMPLO IV

30.

Se refluje durante 20 horas a 150°C, una

389280



- mezcla de 24,1 g (0,1 moles) de N-metil-2-(difenilmetoxi)-etilamina, 16,0 g (0,105 moles) de cloruro de cinamilo (preparado de acuerdo con H. Gilman y S.A. Harria, Rec. Trav. Chim. 50, 1052 (1931) 10 g (0,072 moles) de carbonato potásico y 100 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se enfría y se filtra, y se destila el disolvente. El residuo se disuelve en éter dietílico y se lava tres veces con agua. La solución etérea se seca en carbonato potásico y se destila el éter. El residuo se disuelve en 25 ml de acetona y a esta solución se añaden 9 g de ácido oxálico en 30 ml de isopropanol. Se forma un precipitado y se realiza una precipitación adicional por adición de éter dietílico. El precipitado se filtra, se lava con éter dietílico y se seca in vacuo a 60°C. Se obtienen 38 g de oxalato de N-2-(difenilmetoxi)etil/-N-metilcinamilamina. Rendimiento 85 %. Después de cristalizar en una mezcla de metanol y éter dietílico el oxalato se convierte en el fumarato, el cual se cristaliza también en una mezcla de metanol y éter dietílico. P.f. 94,5 - 96,5°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El éter mencionado en los ejemplos anteriores era éter dietílico.

- La invención incluye dentro de su alcance las preparaciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, por lo menos uno de los compuestos de fórmula general I terapéuticamente activos, o una sal no tóxica de adición de ácido o de amonio cuaternario del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones pueden tener cualquiera de las formas normalmente empleadas para
- 25.
- 30.



389280

- la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos adecuados para administración oral y especialmente tabletas, incluyendo tabletas, píldoras y cápsulas de efecto retardado,
5. que incluyen la sustancia. Las tabletas y píldoras pueden formularse en la forma usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lactosa o almidón, e incluyen materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo, estearato cálcico o magnésico.
10. Las cápsulas fabricadas de material absorbible, tal como gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido. Las preparaciones líquidas pueden estar en la forma de suspensiones, emulsiones, jarabas o elixires de
15. la sustancia activa en agua u otro medio líquido normalmente usado para la fabricación de formulaciones farmacéuticas oralmente aceptables, tal como parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede también elaborarse en una forma adecuada para administración parental, es decir, como una suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico normalmente empleado para preparaciones inyectables, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, o una solución estéril en agua o en un disolvente orgánico.
20. co.
- 25.

Para fines analépticos, puede administrarse intravenosamente a animales y personas una solución de un compuesto según la invención. Las dosis diarias apropiadas para personas son del orden de 0,005 a 0,2 ml.

30. de una solución al 10 % por Kg de peso. Para animales,



la dosis oscila de 0,01 a 0,4 ml de una solución al 10 % por Kg de peso.

5. Como agentes dilatantes coronarios, antidepresivos, antihistamínicos, antiacetilcolínicos, analgéticos y musculotrópicos espasmolíticos, los compuestos pueden administrarse a las personas. En el caso de tratarse de personas adultas, los compuestos pueden administrarse oralmente en una dosis de 25 a 150 mg, de 1 a 3 veces por día.

10. El ejemplo V, ilustra una preparación farmacéutica de acuerdo con la invención.

EJEMPLO V

50 g de hidrocioruro de N-2-(difenilmetoxi)-etil-N-metil-m-metilbencilamina;

15. 33 g de saccharis lactis;

87 g de almidón y

10 g de polivinilpirrolidona,

se mezclaron y se granularon con etanol. El granulado se secó y se mezcló con 14 g de almidón y 6 g de una

20. mezcla de 8 partes de talco, 1 parte de aerosil y 1 parte de estearato de magnesio. La mezcla se comprimió entonces en tabletas de 200 mg, conteniendo cada una 50 mg de la sustancia activa.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se

30. hace constar que el invento corresponde a una solicitud

389280

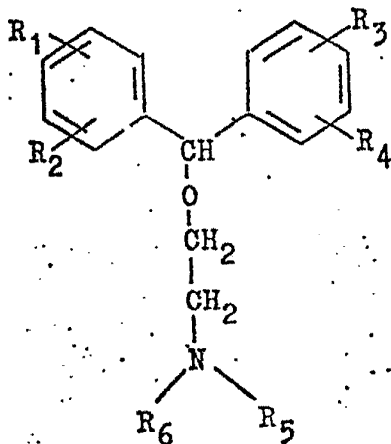


de patente presentada en Inglaterra con el No. 34700/68 de 19 de julio de 1968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DIFENILMETOXIETILAMINO; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de difenilmetoxietilamino, de fórmula general I

10.

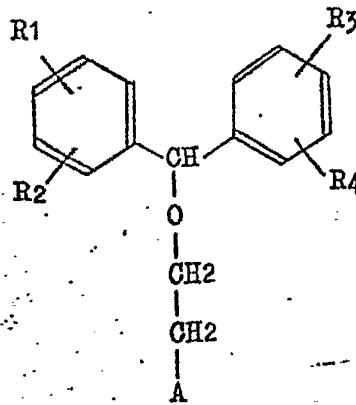


en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que son iguales o diferentes, representan cada una un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con hasta 6 átomos de carbono y R_6 representa un grupo fenilalquilo o fenilalquenilo en el cual las partes alquilo o alquenilo tienen hasta 6 átomos de carbono y el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo con hasta 6 átomos de carbono, y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II

15.

20.





II

con un compuesto de fórmula general R_6-B III en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_6 se definen como anteriormente, uno de los símbolos A y B representa un átomo de halógeno y el otro un grupo de fórmula $-NH$, en la que R_5 se define como anteriormente y, si se desea, una base libre así obtenida se convierte en una sal de adición de ácido o de amonio cuaternario.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte en presencia de una sustancia aceptora de ácido.

10. 3.- Procedimiento para la preparación de derivados de difenilmetoxietilamino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

8 FEB. 1972

N.V. KONINKLIJKE PHARMACEUTISCHE
FABRIEKEN v/h BROCADES-STHEEMAN &
PHARMACIA.

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. n. Firmados F. Hernández Ruiz