

- 8 FEB. 1972



389281

PATENTE DE INVENCION

SPA-1396/IV.

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>e</u> <u>K</u>

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
Loosiersgracht 27-39, Amsterdam-C, Holanda.

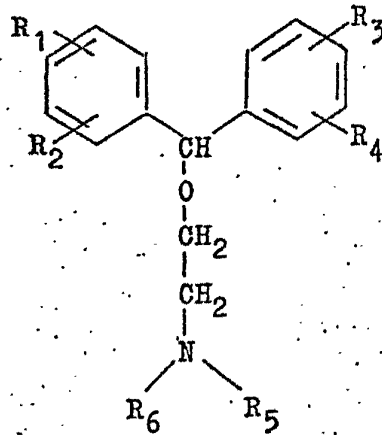
=====

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de difenilmeto-
xietilamino, terapéuticamente útiles y con las compo-
siciones que los contienen.

5. Los nuevos derivados de difenilmetoxietilami-



no de la invención son aquellos de fórmula general:

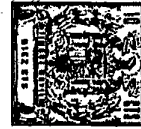


I

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-alqueno inferior en los que el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo inferior, y
10. las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos. Mediante los términos "alquilo inferior" y "alqueno inferior", tal como se emplean en esta memoria, se quieren dar a entender grupos alquilo y alqueno de cadena recta o ramificada que tengan como máximo 6 átomos de carbono.
- 15.

- Los éteres de fórmula I poseen valiosas propiedades terapéuticas. Ellos exhiben una actividad dilatante sobre los vasos sanguíneos coronarios y muestran actividades antidepresivas, analépticas,
20. antihistamínicas, antiacetilcolínicas, analgéticas y musculotrópicas espasmolíticas. Los éteres preferidos son aquellos en los cuales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan

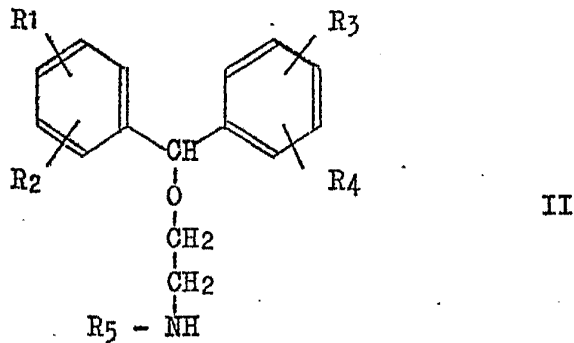
389281



5. 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 fenetilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido por un grupo metilo.

10. 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 pantoatos.

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



en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 se definen como anteriormente, con un aldehído de fórmula

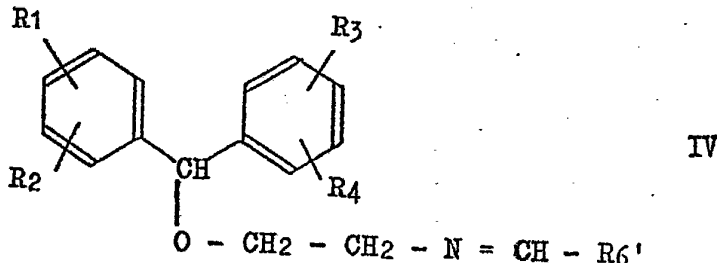


20. en la que R'_6 es tal que $R'_6 - CH_2 -$ tiene el mismo significado que R_6 , siendo R_6 como anteriormente y por



reducción del compuesto resultante. La reacción se efectúa preferentemente en un medio disolvente orgánico inerte. Cuando R₅ en el material de partida de éter de fórmula II representa un átomo de hidrógeno, se

5. obtiene un compuesto intermediario de fórmula:



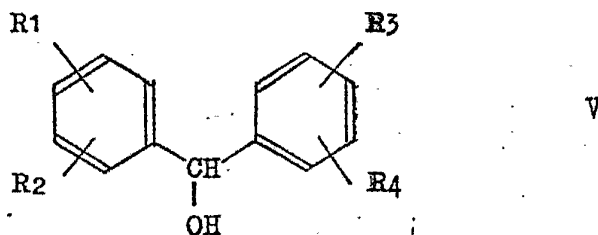
en la que los distintos símbolos R, se definen como anteriormente. La reducción del enlace de azometina en este intermedio al agrupamiento -NH-CH₂- puede efectuarse

10. por métodos conocidos per se, con preferencia con reactivos tales como borohidruro sódico. Cuando R₅ representa un grupo alquilo inferior, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar preferentemente con el aldehído de fórmula III bajo condiciones reductoras,

15. que son alcanzadas con preferencia mediante una hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, níquel Raney como catalizador.

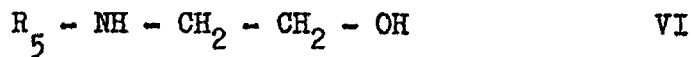
Los éteres de fórmula II, pueden prepararse por métodos conocidos per se, para la obtención de éteres. Por ejemplo, un difenilmetanol de fórmula:

20.





puede hacerse reaccionar con un alcohol de fórmula:



5. preferiblemente, calentando los reactantes en presencia de un ácido que no sea volátil a la temperatura de reacción, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, bajo presión reducida.

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, acetonitrilo 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.

20. Los siguientes ejemplos, ilustran la invención:

EJEMPLO I

25. Se añadieron 13,2 g (0,1 moles) de aldehído cinámico a 22,7 g (0,1 moles) de 2-(difenilmetoxi)etilamina en 500 ml de benceno. A continuación se añadieron 25 g de sulfato sódico anhidro, para eliminar el agua formada. Después de reposar durante 48 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el

389281



residuo, consistente en N-cinamil-indeno-2-(difenilmetoxi)etilamina, se disolvió en 300 ml de isopropanol.

5. A la solución se añadieron, a una temperatura de 20-30°C, 2,5 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se reflujo durante 1 hora, se concentró y se diluyó con agua y éter. La capa de éter se separó y se secó sobre sulfato sódico, después de lo cual se añadió la cantidad calculada de ácido fumárico en etanol, que causó la precipitación del fumarato de N-
10. -[2-(difenilmetoxi)etil]-cinamilamina. El producto se cristalizó en una mezcla de etanol y éter. Rendimiento 25 %. Punto de fusión 151-152°C.

Analisis:

- Calculado para $C_{28}H_{29}NO_5$: C: 73,18%; H: 6,36%; N: 3,05%
15. Encontrado : C: 73,0 %; H: 6,4 %; N: 2,95%

EJEMPLO II

- Usando el proceso descrito en el ejemplo I, pero substituyendo el aldehído cinámico por una cantidad equivalente de m-metilbenzaldehído, la 2-[difenilmetoxi]-
20. etilamina por una cantidad equivalente de 2-(o-metil--
-fenilbenciloxi)etilamina y el ácido fumárico por una cantidad equivalente de ácido maléico, se obtiene el maleato de m-metil-N-[2-(o-metil- α -fenilbencil)oxi]etil]-
-bencilamina, p.f. 106-108°C.

25. Haciendo reaccionar los compuestos apropiados de fórmula II y III con hidrogenación simultánea con níquel Raney como catalizador, pueden prepararse:
hidrocloruro de N-[2-(difenilmetoxi)etil]-N-metil-m-
-metilbencilamina, p.f. 146-147°C;
30. hidrocloruro de N-[2-(di-2,6-xililmetoxi)etil]-N-metil-

389281



- 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-
5. -m-metilbencilamina, p.f. 123,5-125°C;
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;
10. maleato de N-2-bis(p-clorofenil)metoxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 104-105°C;
maleato de N-2-bis(p-fluorofenil)metoxi/etil/-N-metil-m-metilbencilamina, p.f. 97-98,5°C;
maleato de N-2-(p-metil- α -fenilbencil)oxi/etil/-N-metil-
15. cinamilamina, 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-metilcinamilamina, p.f. 124-125°C;
20. oxalato de N-2-bis(p-fluorofenil)metoxi/etil/-N-metilcinamilamina, p.f. 129-131°C;
hidrocloruro de N-2-(difenilmetoxi)etil/-N-metilfenitilamina, p.f. 125-127,5°C
fumarato de N-2-(difenilmetoxi)etil/-N-metilcinamilamina, p.f. 94,5-96,5°C.
- 25.

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

30.



- 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 aceptables. Las preparaciones pueden tener
5. cualquiera de las formas normalmente empleadas para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son aquellos adecuados para administración oral, especialmente tabletas, incluyendo tabletas, píldoras y cápsulas de efecto retardado, que incluyan 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. Las cápsulas fabricadas de material absorbible, tal como gelatina, puede 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, jarabes o elixires
 10. de 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.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



5. 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 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.

10. 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.

15. El ejemplo III ilustra una preparación farmacéutica de acuerdo con la invención.

EJEMPLO III

20. 50 g de hidrocloruro de N-[2-(difenilmetoxi)-etil]-N-metil-metilbencilamina;
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
25. mezcla de 8 partes de talco una parte de aerosil y una parte de estearato de magnesio. La mezcla se comprimó entonces en tabletas de 200 mg, conteniendo cada una 50 mg de la sustancia activa.

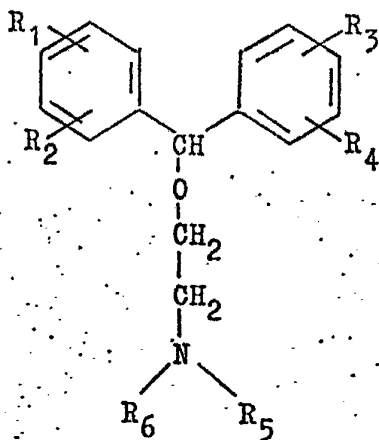
NOTA

30. 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 hace constar que el invento corresponde a una solicitud 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:

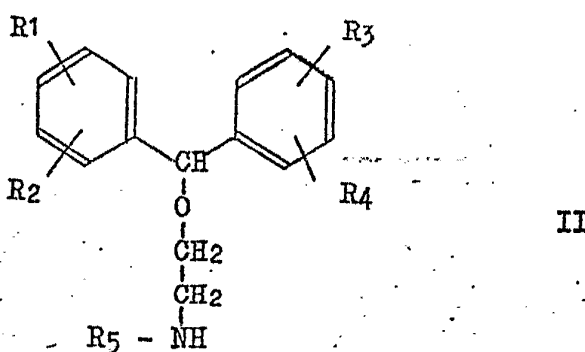
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de difenilmetoxietilamino, de fórmula general I:



en la que R₁, R₂, R₃, y R₄, que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo con 6 átomos de carbono como máximo, R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 6 átomos de carbono como máximo y R₆ representa un grupo fenilalquilo o fenilalquenilo en los cuales la



parte alquilo o alqueno tienen como máximo 6 átomos de carbono y el grupo fenilo puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo con 6 átomos de carbono como máximo y las sales de adición de ácido y de amonio cuaternario de los mismos, caracterizado porque un éter de fórmula general II:



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un aldehído de fórmula general III:

10.



en la que R'_6 es tal que $R'_6 - CH_2 -$ tiene el mismo significado que R_6 , definiéndose R_6 como anteriormente, y se reduce el compuesto resultante y, si se desea, la base libre obtenida se convierte en una sal de adición de ácido o de amonio

15.

cuaternario.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R_5 es un átomo de hidrógeno, la reducción se lleva a cabo con borohidruro sódico.

20.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque cuando R_5 es un grupo alquilo con 6 áto-





mos de carbono como máximo, el éter de fórmula II se ha-
ce reaccionar con el aldehído de fórmula III bajo condi-
ciones reductoras.

5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, ca-
racterizado porque las condiciones reductoras se consiguen
por hidrogenación catalítica.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4,
caracterizado porque como catalizador se utiliza níquel
Raney.

10. 6.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de difenilmetoxietilamino, tal y como queda sus-
tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

- 8 FEB. 1972

15.

Madrid,

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

GOMEZ ACEBO Y MODER
n. n. Firmados: F. Hernández Ruiz

