



404764

Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7D

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

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

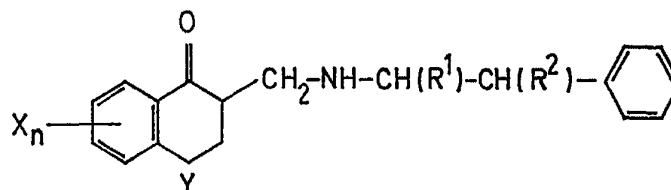
a favor de SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RECHERCHES, DE DIFFUSION ET D'EXPLOITATION, entidad francesa, domiciliada en 92 Levallois (Francia), 14, Rue Aristide Briand, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CETONAS CICLICAS DE CADENA LATERAL FENETILAMINADA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Ya se ha manifestado interés respecto a derivados de la fenetilamina que contengan en su fórmula un núcleo de función cetónica cíclica. Es así que en la solicitud de patente francesa publicada bajo el Nº 2 042 336 se ha trazado la fórmula:

5.



10.

404764

28 JUN 1957



5. en la cual Y representa un átomo de oxígeno o de azufre, o representaría un grupo  $-SO_2-$  o, incluso,  $-CH_2-$  n es igual a 0, 1 o 2, X representa un átomo de cloro o un grupo  $-CH_3$  o bien  $-O-CH_3$ , R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo  $-CH_3$  o bien  $-CH_2OH$  y R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo OH.

10. De esta manera, unas treinta mil especies, pertenecientes a tipos tan diversos como los del cromano, del tiocromano, de los derivados sulfonados, de las tetralonas, y de los derivados alcohólicos, han sido puestas sobre el papel y asimiladas en una familia única, antidepressiva, sobre la base de los resultados obtenidos con sólo los derivados crománicos y un derivado del tiocromano.

15. La solicitante ha preparado, y estudiado después, las propiedades farmacológicas de tetralonas, algunas de las cuales responden, a veces, a la fórmula precitada. Entre todas las tetralonas sometidas a ensayos, tres de ellas presentan propiedades anorexiantes muy potentes, tanto más sorprendentes cuanto que estas propiedades van emparejadas con una actividad sedativa, de suerte que, por primera vez, se dispone de un medicamento anorexiante que no es un excitante, contrariamente a todos los medicamentos anteriores de este tipo.

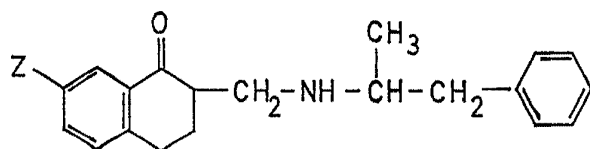
25. La trilogía según la invención comprende la [N-(metil-alfa-fenetil)aminometil] -2 fluoro-7 tetralona, la [N-(metil-alfa-fenetil)aminometil] -2 cloro-7 tetralona y la [N-(metil-alfa-fenetil)aminometil] -2- metil-7 tetralona, siendo preferida esta última.

Las tetralonas de la invención responden, pues, a



404764

la fórmula:



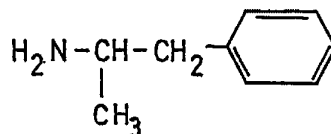
(I)

donde Z es un átomo de cloro, flúor, o un radical metilo.

5. En razón de la asimetría de los sustituyentes llevados por el átomo de carbono en la posición alfa del átomo de nitrógeno de su cadena lateral, estas tetralonas pueden presentarse bajo la forma de isómeros ópticamente activos que se hallan, evidentemente, englobados dentro de la invención.

10. Pueden formar sales de adición con ácidos, por ejemplo con los ácidos sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, acético, oxálico, metansulfónico, maleico, tartárico, láctico, fumárico, etc; se obtiene estas sales por disolución de los compuestos (I) bajo forma de base libre, en una cantidad estequiométricamente equivalente, del ácido correspondiente a la sal deseada.

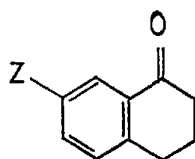
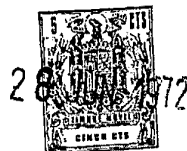
15. Para preparar estas tetralonas se puede hacer reaccionar la metil-alfa-fenetilamina de fórmula



(II)

sobre una cetona de fórmula:

404764



(III)

en presencia de una fuente de formaldehído, tal como el formaldehído o el trioximetileno. Se puede preparar los productos de fórmula (III) por procedimientos similares a los descritos en el artículo aparacido en el Ber. 1927, 60B 2278.

5. En general, se efectúa la reacción de Mannich y la separación del producto de la manera siguiente: Se calienta a reflujo, en un litro de disolvente, por ejemplo alcohol, un mol de tetralona de fórmula (III), un mol de clorhidrato de metil-alfa-fenetilamina y 1,1 a 1,5 moles de formaldehído.
10. Al cabo de cuatro a ocho horas se añade todavía 0,6 a 0,7 mol de formaldehído. Se deja calentar todavía durante ocho a doce horas a ebullición. Se deja enfriar. Se depositan cristales que son escurridos. Las aguas madre son evaporadas a sequedad y luego recogidas a ebullición durante algunos minutos,
15. con 300 ml de acetona anhidra. A la temperatura ambiente se depositan otros cristales que son escurridos.

- Se recoge todos los cristales mediante sosa normal y éter sulfúrico a una temperatura que no rebase de 20°C. El producto, en estado de base, pasa a la solución etérea, Se lava rápidamente esta fase etérea con agua hasta pH neutro, a fin de eliminar toda traza de amina de partida, que pasa a la fase acuosa.
- 20.



404764

5. La fase orgánica, secada sobre sulfato de sodio, es transformada inmediatamente en clorhidrato mediante éter clorhídrico. Este clorhidrato se recristaliza generalmente en etanol -méter sulfúrico. Los rendimientos varían entre 30 y 67%.

Los ejemplos siguientes ilustran la obtención de las tetralonas según la invención:

E J E M P L O 1.

[N-(metil-alfa-fenetil)aminometil]-2 metil-7-tetralona.

10. En un litro de etanol se calienta a reflujo 160,11 g (1 mol) de metil-7 tetralona, 81,55 g (1 mol) de clorhidrato de metil-alfa-fenetilamina y 35 g de formaldehído bajo forma de trioximetileno. Al cabo de seis horas se añade todavía 18 g de formaldehído y se calienta a reflujo durante 15. diez horas. Se deja enfriar. Se depositan cristales blancos que son escurridos.

20. Las aguas madre son evaporadas a sequedad y luego recogidas a ebullición durante algunos minutos con 300 ml de acetona anhidra. A la temperatura ambiente se depositan otros cristales que son escurridos.

25. Se recoge todos los cristales con sosa normal y éter sulfúrico a una temperatura que no rebase de 20°C. El producto, en estado de base, pasa a la solución etérea. Se lava rápidamente esta fase etérea con agua hasta pH neutro, a fin de eliminar toda traza de amina de partida, que pasa a la fase acuosa.

La fase orgánica, secada sobre sulfato de sodio, es transformada inmediatamente en clorhidrato mediante éter

404764

28E



clorhídrico. Este clorhidrato se recristaliza en etanol - é-  
ter sulfúrico. El producto funde a 191-193°C.

E J E M P L O 2.

5. Operando como en el ejemplo precedente se ha pre-  
parado la [ -(metil-alfa-fenetil)aminometil ] -2 fluoro-7 te-  
tralona, cuyo clorhidrato funde a 190-192°C.

E J E M P L O 3.

10. Operando como en el ejemplo 1 se ha preparado la  
[ Ñ-(metil-alfa-fenetil)aminometil ] -2- cloro-7 tetralona, cu-  
yo clorhidrato funde a 198-200°C.

En la tabla siguiente se da los resultados de en-  
sayos toxicológicos y farmacológicos efectuados sobre las te-  
tralonas de la invención y sobre algunas tetralonas testigo:

15. Las DL 50 han sido determinadas por administración  
bucal de los productos.

20. El poder anorexiantes ha sido ensayado en la rata  
habituada a consumir en siete horas su ración alimenticia  
cotidiana. El consumo de alimento (alimento normalizado UAR)  
es medido al cabo de dos horas, cinco horas y siete horas des-  
pués del tratamiento, siendo puesto el alimento a disposición  
de las ratas, en cantidad determinada, treinta minutos des-  
pués del tratamiento.

Tetralona del	Toxicidad agua/ratón P.O.	Anorexia/rata P.O.	
Ejemplo 1 (Z = Metilo)	250 mg/Kg	10 mg 31%	DE 50: 23 mg/Kg
		20 mg 45%	
		40 mg 65%	
		80 mg 79%	

404764

28



---

Ejemplo 2		10 mg	13%	DE 50:
(Z = F)	185 mg/Kg	20 mg	26%	
		50 mg	82%	
		100 mg	96%	29 mg/Kg

---

Ejemplo 3		12,5 mg/Kg	10%	DE 50:
(Z = Cl)	350 mg/Kg	25 mg/Kg	29%	
		50 mg/Kg	64%	40 mg/Kg

---

que tiene un radical meto- xi en 6		20 mg/Kg	19%	DE 50:
	230 mg/Kg	40 mg/Kg	20%	
		80 mg/Kg	45%	100 mg/Kg

---

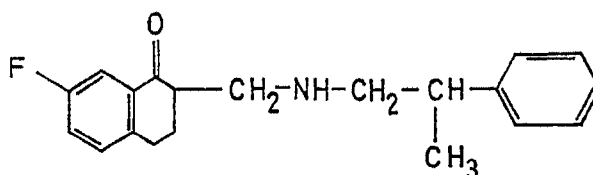
Dimetilada en 6 y 7		20 mg/Kg	70%	DE 50:
		40 mg/Kg	12%	
		80 mg/Kg	25%	200 mg/Kg

---

Tetralona no substituida	300 mg/Kg	50 mg/Kg	26%
-----------------------------	-----------	----------	-----

---

El producto del ejemplo 2 disminuye el consumo de alimento en 82% a una dosis de 50 mg/Kg, siendo de 29 mg/Kg su DE 50. Esta disminución considerable de 82% se compara favorablemente con la de 11%, estadísticamente insignificante, obtenida con el isómero de este producto que comprende un sustituyente metilo en posición beta, y por tanto de fórmula:



404764



El producto del ejemplo 1, administrado a la dosis de 40 mg/Kg produce una disminución del 65% en la alimentación. Su DE 50 es de 23 mg/Kg.

5. Por otra parte, las tetralonas están dotadas de actividad sedante sobre el sistema nervioso central, ya que disminuyen la actividad motriz de los animales (DE 50 de 60 a 100 mg/Kg), potencializan ligeramente el poder hipnótico de los barbitúricos y disminuyen las posibilidades motrices de los animales (ensayo de la tracción). De hecho es notable  
10. que las cetonas de la invención no sean excitantes. Esta propiedad es muy ventajosa ya que autoriza la administración de las tetralonas anorexiantes sin tener que temer efecto excitador secundario, beneficiándose, por el contrario, de un efecto tranquilizador complementario.

15. Las tetralonas de la invención son utilizadas en terapéutica humana, y la invención se refiere igualmente a un medicamento que presenta, en particular, un poder anorexiantes y está dotado de actividad sedativa sobre el sistema nervioso central, caracterizado porque contiene, a título  
20. de principio activo, una tetralona según la invención o una de sus sales terapéuticamente administrables, formada por adición con un ácido mineral u orgánico.

El medicamento es particularmente indicado para luchar contra la obesidad.

25. En esta indicación el medicamento es particularmente administrable por vía oral (bajo forma de comprimidos, por ejemplo), siendo el principio activo asociado a los vehículos y excipientes apropiados a estas formas terapéuticas.

404764<sup>28</sup>



Se dará a continuación, a título puramente ilustrativo, algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas del medicamento de la invención:

Comprimido de dosis suave : 20 mg

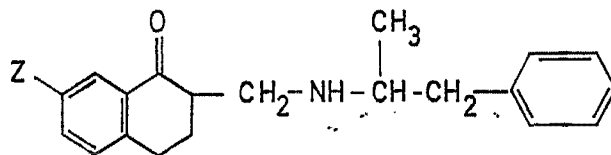
5. Comprimido de dosis fuerte : 50 mg.

- . -

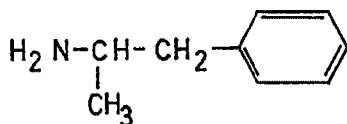
N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

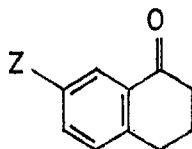
1. Procedimiento para la obtención de cetonas cíclicas de cadena lateral fenetilaminada, de fórmula:



10. en la cual Z es un átomo de cloro, de flúor o un radical metilo, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una amina de fórmula:



sobre una cetona de fórmula:



404764 28 JUN 1972



en la cual, Z tiene la significación dada anteriormente, en presencia de una fuente de formaldehído.

5. 2. Procedimiento para la obtención de cetonas cíclicas de cadena lateral fenetilaminada, de acuerdo con la reivindicación, 1, caracterizado por el hecho de operar en el seno de un disolvente y bajo reflujo.

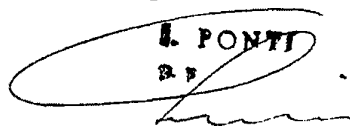
3. Procedimiento para la obtención de cetonas cíclicas de cadena lateral fenetilaminada,

La presente memoria descriptiva consta de diez hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 28 de junio de 1.972

SERDEX - SOCIETE D'ETUDES, DE RECHER-  
CHES, DE DIFFUSION ET D'EXPLOITATION.

p.a.

  
L. PONTI  
R. P.

