

405983

P.- 51.439

PL/E1
1184/PH

Int. Cl.ª: <u>C07c</u>



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHNEIDANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main)
República Federal Alemana

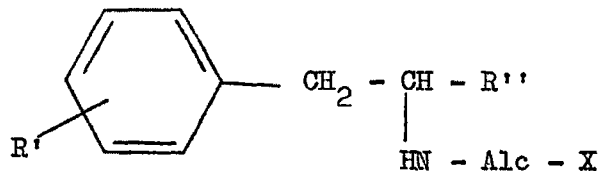
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
FENILETILAMINA FLUORALCOHILADOS"
(Clase Internacional C07c)

16.8.72

405983



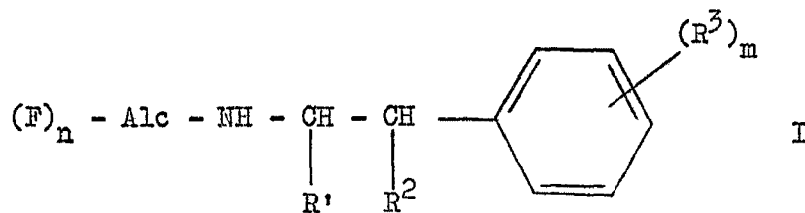
A partir de la memoria de la patente belga 588.736 se conocen derivados de feniletilamina de la fórmula general



5 en donde R' significa hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoholo inferior, R'' significa hidrógeno o un grupo metilo, Alc significa un grupo alcoholo inferior con 2 ó 3 átomos de carbono y X significa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro o de bromo. Estos compuestos aumentan la actividad del sistema nervioso central.

10

El invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de feniletilamina fluoralcoholados de la fórmula general



16 en donde Alc significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, R¹ significa hidrógeno o un grupo metilo, R² significa hidrógeno o un gru

13-2-74.

405983



5 po hidróxi, R^2 significa hidrógeno, un grupo hidróxi,
un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o un gru
po alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, en donde los ra
dicales R^3 individuales pueden ser iguales o diferentes,
y n es 1 y m significa los números 1 ó 2, y a sus sales
por adición de ácido.

10 Los compuestos de acuerdo con el invento poseen
favorables propiedades refrenadoras del apetito junto con
una buena compatibilidad. En parte el efecto refrenador del
apetito está unido con un suave efecto estimulador. Algu
nos compuestos manifiestan efectos broncolíticos.

15 Los átomos de halógeno consisten especialmente
en cloro, bromo o flúor. En calidad de grupos alcoholo o
alcoxi entran en consideración especialmente los que tie
nen 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 2 áto
mos de carbono; n es preferiblemente 1, m es preferible
mente 1 ó 2.

20 Efectos especialmente favorables los manifiestan
compuestos de la fórmula general I, en donde Alc consta de
2 a 5 átomos de carbono, n = 1, R^1 es hidrógeno o un grupo
metilo, R^2 significa hidrógeno o un grupo hidróxi y R^3 sig
nifica hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 6, especialmente
1 a 4, átomos de carbono, o un grupo alcoholo con 1 a 6, espe
cialmente 1 a 4, átomos de carbono, o un grupo hidróxi, y m es
25 especialmente 1 ó 2 y en el caso en que m = 1 R^3 se encuentra
11.1.74.

405983

19

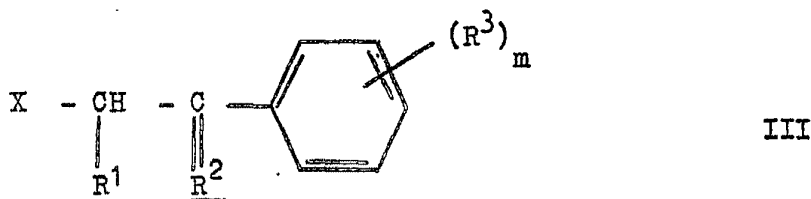


en posición orto o para, y en el caso en que $m = 2$ los radicales R^3 se encuentran preferiblemente en posición 3,4 o 3,5.

5 La preparación de los compuestos de acuerdo con el invento puede efectuarse haciendo reaccionar, de manera de por sí conocida, un compuesto de la fórmula general



10 con un compuesto de la fórmula



15

en donde \underline{R}^2 es un átomo de oxígeno o es el radical $R^2 +$ hidrógeno, y uno de los grupos Z ó X es siempre un grupo amino y el otro es o bien cloro, bromo o bien un grupo alcohol sulfoniloxi o arilsulfoniloxi, X además de ello, con uno de los enlaces de \underline{R}^2 , puede significar también un átomo de oxígeno, con o sin disolventes o agentes de suspensión, y caso de que \underline{R}^2 signifique un átomo de oxígeno, reduciendo a éste para formar el grupo hidroxilo.

20

En el procedimiento arriba indicado es frecuentemente conveniente proteger los grupos hidroxilo fenólicos

25

16.8.72

405983



así como los grupos amino mediante grupos protectores de por sí conocidos. Con frecuencia, tales grupos protectores son necesarios ya para la preparación de los compuestos de partida. Estos grupos protectores pueden ser separados con
5 facilidad de los productos finales. Se trata o bien de grupos acilo fácilmente separables por solvólisis o bien de grupos susceptibles de ser separados por hidrogenación, tales como por ejemplo el radical bencilo. Los grupos protectores susceptibles de ser separados por solvólisis son separados por ejemplo por saponificación con ácidos diluidos
10 a la temperatura ambiente o también por corta puesta en ebullición. Dependiendo de la clase de los grupos protectores, no obstante, tiene lugar también separación durante la reacción del procedimiento. Esto último ocurre por ejemplo cuando el grupo amino así como eventualmente también los
15 grupos hidroxifenólicos están protegidos por un grupo bencilo o el radical carbobenzoxi, y el procedimiento abarca una etapa de reducción catalítica. Si el grupo protector no es separado durante la reacción, es necesario un sencillo tratamiento posterior del producto de reacción, efectuándose entonces la separación del o de los grupos protectores, por ejemplo en condiciones tales como se indican arriba.

En calidad de grupos protectores para el grupo
25 amino entran en consideración por ejemplo: el grupo benci-

16.8.72

405983

19



lo, el grupo alfa-feniletilo, grupos bencilo sustituidos en el núcleo bencénico, tales como por ejemplo el grupo para-bromo-bencilo o para-nitro-bencilo, el grupo carboben-
zoxi, el grupo carbobenzotio, el grupo trifluoracetilo, el
5 radical ftalilo, el radical tritilo, el radical para-toluen sulfónilo, y radicales similares. Para los grupos hidroxifenólicos entran en consideración fundamentalmente los mismos radicales; además de ello son apropiados en este caso, por ejemplo, también grupos acilo sencillos, tales como por
10 ejemplo el grupo acetilo.

El procedimiento se lleva a cabo a temperaturas elevadas con o sin disolventes. En calidad de disolventes entran en consideración disolventes orgánicos, por ejemplo alcoholes o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, etanol, alcohol butílico. En general se trabaja a temperaturas entre 50 y 200°C. Eventualmente se aconseja trabajar en presencia de un agente aceptador de ácidos, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etc. En calidad de aceptador de ácidos puede servir
15 también amina en exceso.

En calidad de compuestos, en los cuales Z ó X es un grupo sulfonilo, entran en consideración especialmente los correspondientes derivados de ácido sulfónico alifáticos saturados, especialmente con 1 a 6 átomos de carbono, los derivados de ácido sulfónico aromáticos, por ejemplo
25

405983

19



los derivados de ácido bencenosulfónico o los derivados de ácido alcohol inferior-bencenosulfónico (por ejemplo el grupo tosiloxi). Cuando se utiliza una sustancia de partida con un átomo de oxígeno cíclico, en calidad de margen de 5 temperaturas entra en consideración preferiblemente uno de 0 a 100°C. Especialmente se aconseja en este caso utilizar las sustancias de partida de la fórmula III en las cuales están protegidos los grupos OH.

Caso de que se empleen compuestos de partida en los cuales R^2 es un átomo de oxígeno, éstos deben ser reducidos para formar el grupo hidroxilo. En general se prefiere en este caso la hidrogenación catalítica. En calidad de catalizadores entran en consideración, por ejemplo, los catalizadores metálicos finamente divididos usuales, tales como catalizadores de metal noble, por ejemplo platino o especialmente paladio. El procedimiento se puede llevar a cabo a temperaturas normales o a temperaturas elevadas. Convenientemente se trabaja en un margen de temperaturas de aproximadamente 40 a 100°C. Si los grupos hidroxilo fenólicos y/o el grupo amino contienen por ejemplo grupos protectores bencilo, éstos son separados al mismo tiempo en la hidrogenación catalítica, cuando se utiliza por ejemplo un catalizador de paladio. Esta reducción del grupo ceto es también posible, sin embargo, de otro modo, por ejemplo mediante hidruros metálicos complejos tales como hidruro de 15

16.8.72

405983



lítico y aluminio o borohidruro de sodio, hidrógeno naciente o mediante alcoholatos de aluminio. Esta reducción se puede llevar a cabo inmediatamente a continuación sin previo aislamiento del compuesto intermedio cetónico. Grupos protectores eventualmente presentes son separados eventualmente de modo conjunto en este caso.

Los compuestos pueden ser transformados de manera de por sí conocida en las sales. En calidad de aniones para las sales entran en consideración los radicales de ácidos conocidos para ello y susceptibles de utilizarse terapéuticamente, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido para-toluensulfónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, etc.

A partir de las sales de los compuestos se pueden preparar de manera usual de nuevo las bases libres, por ejemplo por tratamiento de una solución metanólica con carbonato de sodio o lejía de sosa.

Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricos, y que en general resultan en forma de racematos, pueden ser desdoblados, de manera de por sí conocida, en los isómeros ópticamente activos, por ejemplo por medio de un ácido ópticamente activo. Sin embargo, también es posible emplear de antemano sustancias de partida ópticamente

405983



activas o también diastereoisómeras, obteniéndose entonces como producto final una correspondiente forma ópticamente activa pura o una configuración diastereoisómera pura. Pueden aparecer también racematos estereoisómeros, cuando en
5 los compuestos preparados existen dos o más átomos de carbono asimétricos. La separación es posible de manera usual, por ejemplo por recristalización.

Las sustancias de partida de la fórmula III, en donde X es un átomo de halógeno y \underline{R}^2 es un grupo hidroxil + hidrógeno, pueden obtenerse, caso de que todavía no sean
10 conocidas, por ejemplo a partir de los correspondientes 1-oxo-1-(hidroxifenil)-2-halógeno-alcanos, en los cuales los grupos oxil están preferiblemente protegidos, por reducción del grupo ceto con borohidruro de sodio. Compuestos de partida
15 de la fórmula III, en los cuales X forma con uno de los enlaces de \underline{R}^2 un átomo de oxígeno, (el otro enlace de \underline{R}^2 es hidrógeno), pueden ser preparados de manera usual a partir de halogenohidrinas de la fórmula III, en donde X es halógeno y \underline{R}^2 es OH + H (véase para ello Houben-Weil, volumen
20 6/3, páginas 374 y siguientes): tratamiento de la halogenohidrina con agentes alcalinos, por ejemplo KOH alcohólico a temperaturas bajas. Los grupos hidroxil fenólicos están preferiblemente protegidos y eventualmente son eliminados de nuevo a continuación.

25 Los compuestos de acuerdo con el invento son apro

16.8.72

405983



5 piados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden con- tener uno o varios de los compuestos de acuerdo con el in-
10 vento o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la producción de los prepa- rados farmacéuticos pueden utilizarse los excipientes y sus-
15 tancias auxiliares farmacéuticas usuales. Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejemplo la administración se puede efec-
tuar en forma de tabletas, cápsulas, pildoras, grageas, su-
positorios, pomadas, polvos para espolvorear, líquidos o aerosoles. En calidad de líquidos entran en consideración, por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones inyectables acuosas u oleosas.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento son apro- piados para la producción de composiciones y preparados far- macéuticos. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen como sustancia activa uno o varios de los compues-
tos de acuerdo con el invento, eventualmente en mezcla con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente activas. La preparación de los medicamentos puede efectuarse utili-
zando los agentes excipientes y las sustancias auxiliares farmacéuticas conocidas y usuales.

25 Tales sustancias excipientes y auxiliares se in-

405983



5 dican por ejemplo en Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), páginas 918 y siguientes, H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmacie und angrenzende Gebiete así como en Farm. Ind., cuaderno 2, 1961, páginas 72 y siguientes.

10 Ejemplos de ello son gelatina, azúcar de caña o glucosa, pectina, almidón, tilosa, talco, licopodio, ácido silícico, lactosa, derivados de celulosa, estearatos, emulgentes, aceites vegetales, agua, alcoholes monovalentes o polivalentes farmacéuticamente compatibles, y poliglicoles tales como polietilenglicoles así como derivados de éstos, dimetilsulfóxido, ésteres de ácidos grasos alifáticos saturados o insaturados con alcoholes monovalentes o polivalentes, tales como glicoles, glicerina, dietilenglicol, pentaeritrita, sorbita, mannita, etc., que eventualmente pueden también estar eterificados, benzoato de bencilo, dioxolanos, glicerinformales, glicolfuroles, dimetilacetamida, lactamidas, lactatos, etilcarbonatos, etc.

20 Además de ello es posible la adición de agentes de conservación sustancias tampón, agentes correctores del sabor, antioxidantes y formadores de complejos (por ejemplo ácido etilendiaminotetraacético) y similares.

25 En calidad de agentes antioxidantes entran en consideración por ejemplo metabisulfito de sodio y ácido ascórbico

405983



bico, y en calidad de agentes de conservación por ejemplo ácido sórbico, ésteres de ácido para-hidroxibenzoico y similares.

5 Los medicamentos pueden ser administrados por vía enteral, parenteral, oral y perlingual.

La dosis más baja, que ya es activa como inhibidora del apetito, es por ejemplo de 0,5 mg/kg. por vía oral.

10 Como margen general de dosis para el efecto entra en consideración por ejemplo el de 0,5 a 500 mg/kg. por vía oral.

Los preparados farmacéuticos contienen en general entre 1 y 50% del o de los componentes activos de acuerdo con el invento.

15 La administración se puede efectuar preferiblemente en forma de tabletas, cápsulas, pildoras, grageas, etc. Formas de administración preferidas son tabletas que contienen entre 10 mg. y 150 mg. de sustancia activa.

20 En la dosis unitaria por sustancia la cantidad del componente activo de acuerdo con el invento es, por ejemplo en el caso de administración por vía oral, de 10 a 150 mg.

Por ejemplo, como dosis diaria se puede aconsejar una de 3 veces por día 1 a 2 tabletas con un contenido de 30 a 900 mg. de sustancia activa.

25 La toxicidad aguda de los compuestos de acuerdo

405983



con el invento en el ratón (expresada por la DL_{50} en mg/kg) se encuentra, por ejemplo, en el caso de administración por vía oral en 120 mg/kg. (o por encima de 680 mg/kg).

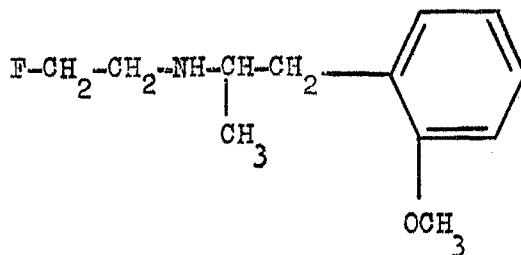
5

Ejemplos

Ejemplo 1

(2-fluoretil)-[1-metil-2-(orto-metoxi-fenil)-etil]-amina

10



15

12,3 g de 1-fluor-2-bromoetano y 16,5 g. de orto-metoxifenil-isopropilamina son puestos en ebullición a reflujo con agitación durante 10 horas, con adición de 20,7 g. de carbonato de potasio y 1 ml. de agua en 50 ml de tolueno. Se disuelven las sales inorgánicas por adición de 30 ml de agua, se separa la fase acuosa y se separa el tolueno por destilación en vacío. Se disuelve el residuo en acetona, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico alcohólico. La sal que se separa por cristalización es filtrada con succión y recristalizada en alcohol isopropílico. El clorhidrato

20

25

16.8.72

405983



funde a 168-170°C.

Este producto puede obtenerse también por condensación hidrogenante de fluoracetaldehído con orto-metoxifenil-isopropilamina en solución alcohólica, utilizando un catalizador de paladio-carbón:

5

6,2 g. de fluoracetaldehído son añadidos a 16,5 g. de orto-metoxi-fenil-isopropilamina en 50 ml. de etanol y son hidrogenados a 5°C después de añadir 1 g. de un catalizador de paladio al 5% sobre carbón. Se filtra, se acidifica con ácido clorhídrico y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo es recrystalizado en isopropanol. Rendimiento: 9,8 g; punto de fusión 167-169°C.

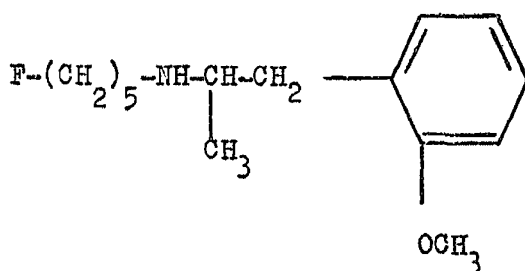
10

Ejemplo 2

15

(5-fluoropentil)-[1-metil-2-(orto-metoxi-fenil)-etil]-amina

na



20

Este compuesto se obtiene análogamente a la prescripción que se describe en el Ejemplo 1, a partir de 16,9 g. de 1-fluor-5-bromopentano con 16,5 g. de orto-metoxi-fenil-isopropilamina y 20,7 g. de carbonato de potasio, por reac-

25

405933

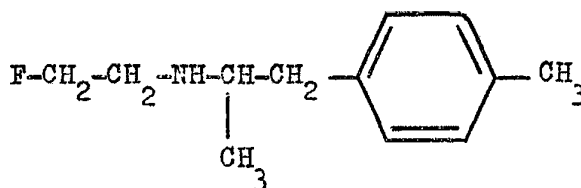


ción en tolueno.

El clorhidrato funde a 115-117°C.

Ejemplo 3

5 (2-fluoroetil)-[1-metil-2-(para-tolil)-etil]-amina



10

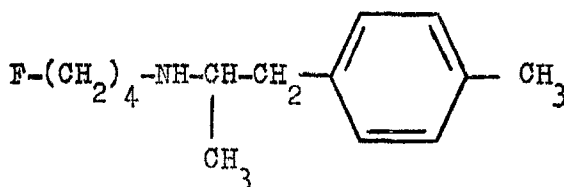
Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 por reacción de 1-fluor-2-bromoetano con para-metil-fenil-isopropilamina.

El clorhidrato funde a 175-177°C.

15

Ejemplo 4

(4-fluorobutil)-[1-metil-2-(para-tolil)-etil]-amina



20

Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 por reacción de 1-fluor-4-bromobutano con para-metil-fenil-isopropilamina.

25

16.8.72

405983

19 AGO 1954

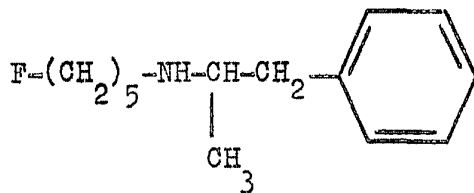


El clorhidrato funde a 203-205°C.

Ejemplo 5

(5-fluoropentil)-(1-metil-2-fenil-etil)-amina

5



10

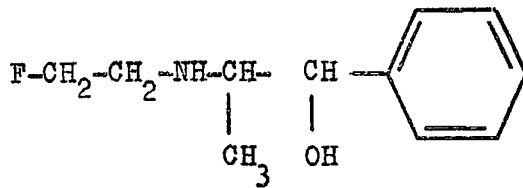
Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 por reacción de 1-fluor-5-bromopentano con fenilisopropilamina.

El clorhidrato funde a 155-156°C.

15

Ejemplo 6

l-(2-fluoretil)-(1-metil-2-hidroxi-2-fenil-etil)-amina



20

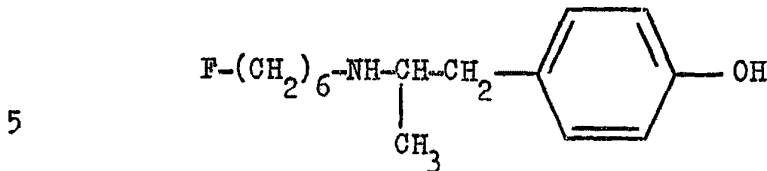
Este compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 por reacción de 1-fluor-2-bromoetano con *l*-norefedrina.

25

El clorhidrato funde a 197-199°C.

Ejemplo 7

(6-fluorhexil)-[1-metil-2-(para-hidroxi-fenil)-etil]-amina



9,15 g de 1-fluor-6-bromo-hexano son puestos en ebullición a reflujo con agitación durante 8 horas con 12 g. de para-ben-
 10 cioxiamfetamina con adición de 10,3 g. de carbonato de potasio. Se añaden 15 ml. de agua a la mezcla de reacción, se continúa agitando hasta tanto que se han disuelto las sales inorgánicas, se separa la fase acuosa en el embudo separador y se separa el tolueno por destilación en vacío. El re-
 15 síduo es disuelto en isopropanol, la solución de base obtenida es filtrada y acidificada con ácido clorhídrico alcohólico. Después de conservación en nevera se filtra con succión al día siguiente y se seca. Se obtienen 13 g. de clor-
 20 hidrato de (6-fluorhexil)-(1-metil-2-para-benciloxi-fenil-etil)-amina, que es purificado por recristalización en isopropanol y funde a 173-175°C.

Para la separación del grupo bencilo se disuelven en caliente 8,6 g. del producto obtenido en una mezcla de 300 ml. de metanol y 50 ml. de agua destilada, y después de
 25 añadir 1 g. de catalizador de paladio sobre BaSO₄ se hidro-

405983

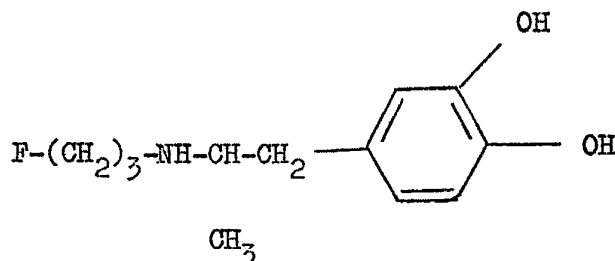


gena a 50°C. Una vez terminada la absorción de hidrógeno se filtra y se concentra por evaporación en vacío. El residuo sólido es recristalizado en acetona. El clorhidrato funde a 136-138°C.

5 Ejemplo 8

(3-fluoropropil)-[1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amina

10



15

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, a partir de 1-fluor-3-bromopropano y 3,4-dibenciloxifenilisopropilamina, se obtiene el clorhidrato de [3-fluoropropil]-[1-metil-2-(3,4-dibenciloxi-fenil)-etil]-amina de punto de fusión 125-127°C. Los grupos bencilo son separados por hidrogenación catalítica tal como se describe en el Ejemplo 7.

20

El clorhidrato funde a 158-160°C.

Ejemplo 9

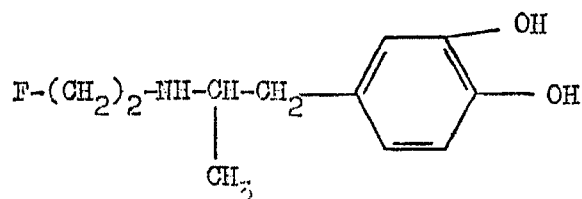
(2-fluoretil)-[1-metil-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amina

24

11.1.74.

435983

27



El compuesto es preparado análogamente al Ejemplo 8. El clorhidrato funde a 160-165°C.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 28 de Agosto de 1.971, con el número P 21 43 204.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

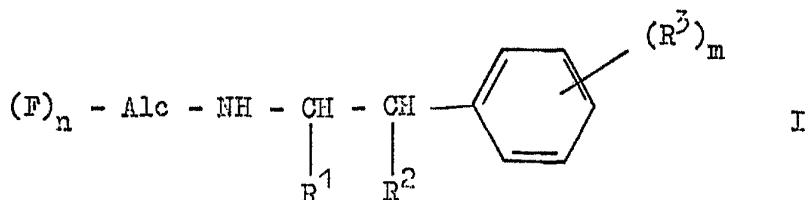
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

12.- Procedimiento para la preparación de derivados de feniletilamina fluoralcóhlicos de la fórmula general

14
11.1.74.

405983

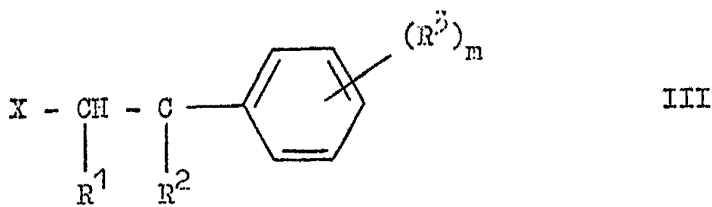
27 FEB 1974



en donde Alc significa un radical alcoholo con 2 a 6 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, R^1 significa hidrógeno o un grupo metilo, R^2 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo, R^3 significa hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, en donde los radicales R^3 individuales pueden ser iguales o diferentes, y n es 1 y m significa los números 1 ó 2, y sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar, de manera de por sí conocida, un compuesto de la fórmula general.



con un compuesto de la fórmula



11.1.74.

405983



5 en donde R^2 significa un átomo de oxígeno o es el radical R^2 + hidrógeno y uno de los grupos Z ó X es siempre un grupo amino, y el otro es o bien cloro, bromo o bien un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, X puede significar además con uno de los enlaces de R^2 también un átomo de oxígeno, con o sin disolventes o agentes de suspensión, y caso de que R^2 signifique un átomo de oxígeno, se reduce éste para formar el grupo hidroxilo, y en los compuestos obtenidos se separan grupos protectores eventualmente presentes.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos obtenidos se transforman en sus sales.

15

3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de feniletilamina fluoralcoholados.

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

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

Madrid, 27 FEB. 1974

P. A. Oscar de Elizaburu
For Red.

11.1.74.
G.D.S.-

N