

408579

P.- 53.468

Case 2015-20a

31 EN



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7C

PATENTE DE INVENCION

A nombre de SCHERICO LTD.

entidad suiza

establecida en Töpferstrasse 5, 6000 Lucerna, Suiza

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS ARILAMIDAS  
Y ARALQUILAMIDAS"

(Clase Internacional CO7c)

25.12.74

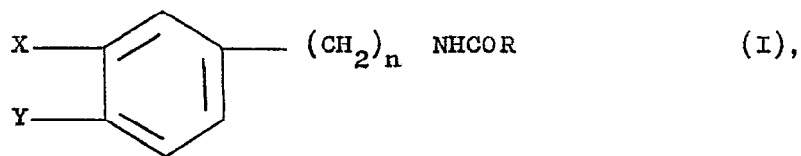
- 1 -

408579



Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas y valiosas arilamidas y aralquilamidas terapéuticamente activas.

Los nuevos compuestos preparados de acuerdo con este invento se definen por la fórmula estructural (I)



15

en la que R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo acíclico y alifático que tiene 2 a 19 átomos de carbono o un radical univalente derivado de un hidrocarburo cíclico y, cuando R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo y acíclico y alifático que tiene 2 a 19 átomos de carbono

a) n es cero o uno y X e Y son hidroxilo; o

b) n es dos y X e Y son independientemente

20

hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que al menos uno de X e Y es distinto de hidrógeno y, cuando X es hidrógeno, Y es distinto de hidroxilo;

y

25

cuando R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo

25.12.74

408579



buro cíclico

- 5
- a) n es cero y X e Y son hidroxilo; o
- b) n es uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que, cuando n es uno, al menos uno de X e Y es distinto de hidrógeno, o
- 10
- c) con la condición de que si es R es adamantilo, n es cero, uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que cuando n es cero, X y/o Y son (es) distinto de hidrógeno.

15

La expresión radical univalente derivado de un hidrocarburo acíclico comprende radicales derivados de hidrocarburos de cadena recta y de cadena ramificada. La expresión radical univalente derivado de un hidrocarburo cíclico comprende hidrocarburos monocíclicos y policíclicos, incluyendo también hidrocarburos con puentes tales como

20

por ejemplo adamantano y bornano.

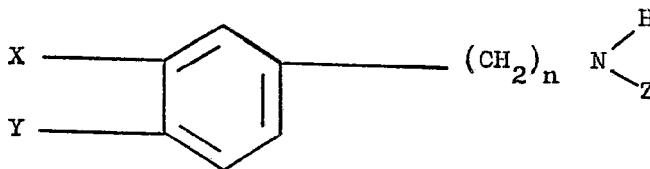
Los compuestos de la fórmula (I), en la que n, R, X e Y son tal como se han definido anteriormente pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (III).

25

25.12.74

408579

31 ENE. 1975



5

en donde X, Y y n son tal como se han definido anteriormente y Z es hidrógeno o un grupo acilo  $-COR'$ , en donde R' es diferente del grupo R deseado, con un agente de acilación capaz de introducir el grupo  $-COR$  deseado, en donde R es

10

Para la preparación de las amidas de la fórmula general I, en la que X e Y son distintos de hidroxilo, las aminas correspondientes de la fórmula general (III), en donde Z es hidrógeno, pueden acilarse por medio de un derivado reactivo de un ácido  $RCOOH$  (IV), en donde R es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de derivados reactivos adecuados del ácido son los anhídridos, ésteres, haluros, especialmente cloruro, cetenas, y tioésteres, de la fórmula general  $R-\overset{O}{\parallel}C-SR'$  (XVIII), en donde R' es un radical hidrocarbonado. La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura elevada de hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, en presencia de un aceptor de ácido.

15

20

25

Los aceptores de ácido preferidos incluyen aminas orgánicas terciarias y sales inorgánicas básicas, tales

25.12.74

408579



como trietilamina, piridina, n-metil-piperidina y sales de metal alcalino de ácidos débiles, por ejemplo, carbonatos de sodio y de potasio.

5 Si se desea, puede servir una amina terciaria orgánica tal como las aminas arriba mencionadas tanto como disolvente como en calidad de aceptor de ácido. Asimismo es posible utilizar un exceso de la amina que se acila en calidad de aceptor de ácido. Especialmente en estos casos, la reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo un hidrocarburo aromático o un éter, tal como por ejemplo el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano, el benceno, el tolueno y el xileno.

10

Para ilustrar la preparación de los compuestos de la fórmula I, diferentes de aquellos, en los que X e Y son hidroxilo, una fenilamina o su sal de adición de ácido mineral, se disuelve o suspende con agitación en un disolvente adecuado, por ejemplo piridina y se adiciona a gotas o en forma de porciones cuidadosamente anhídrido o haluro de acilo a temperatura aproximadamente ambiente por aproximadamente un intervalo de 2 horas y la suspensión o solución resultante se deja reaccionar por aproximadamente de 10 a 20 horas. El producto deseado se aísla al verter la mezcla reaccional en un exceso de una mezcla de hielo y un ácido mineral con agitación vigorosa después de lo cual se separa la amida de la mezcla acuosa, usualmente en la for-

15

20

25

25.12.74

408579



5 ma de una masa oleosa, que puede cristalizar en agitación  
continuada. Sin embargo, es usualmente preferible extraer  
el producto con un disolvente orgánico inmiscible con agua,  
seguido por lavado del extracto con una solución acuosa de  
una base débil (por ejemplo bicarbonato de sodio). Luego  
el extracto se seca sobre un agente secante apropiado (por  
ejemplo sulfato de sodio anhidro) y el disolvente se elimi  
na para proporcionar la amida como una masa oleosa que pue  
de ser cristalizada en un disolvente apropiado.

10 Un camino ulterior para la preparación de com  
puestos de la fórmula I, en donde X e Y son diferentes de  
hidroxilo es hacer reaccionar la amina libre correspondien  
te de la fórmula general III con el ácido RCOOH (IV) apro  
piado para formar la sal correspondiente, que luego se ca  
lienta a una temperatura en la cual el anión de la sal sir  
ve como agente acilante.

15 La amina de la fórmula general III, en donde  
Z representa hidrógeno puede asimismo hacerse reaccionar  
con el anhídrido de acilo apropiado en una solución alcohó  
lica. En el caso de que en la amina de la fórmula general  
20 III, X y/o Y sean hidroxilo, asimismo la amida así obteni  
da contiene el grupo o los grupos de hidroxilo libres debi  
do a que este método aprovecha la velocidad de reacción fa  
vorable (más rápida) de las aminas primarias sobre la del  
25 (de los) grupo(s) de hidroxilo.

25.12.74

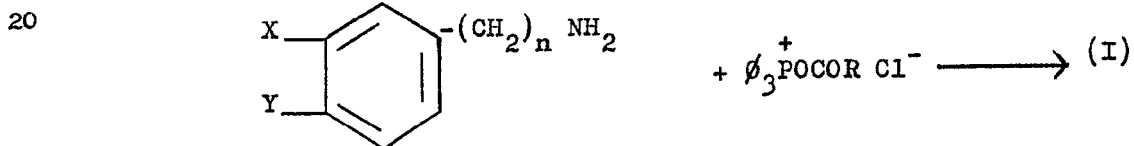
408579



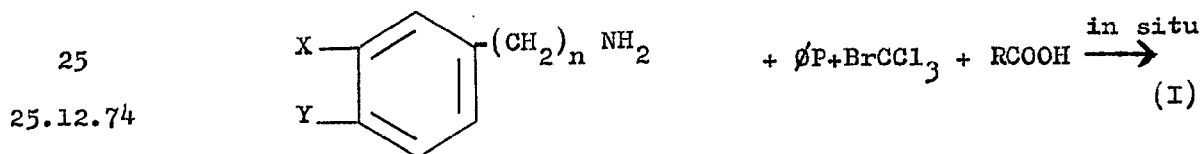
El compuesto de la fórmula general III, en donde Z representa el grupo -COR' puede hacerse reaccionar con el ácido de la fórmula RCOOH (IV) para proporcionar la amida deseada de la fórmula I. En esta reacción se utiliza un amplio exceso del ácido (IV) y de preferencia el ácido R'COOH se elimina de la mezcla reaccional durante la reacción.

Una posibilidad ulterior para la preparación de amidas de la fórmula general I reside en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general III, en donde Z representa hidrógeno, con un haluro de aciloxifosfonio trisubstituido o con los materiales capaces de formar el haluro de aciloxifosfonio trisubstituido. De preferencia se utiliza cloruro o bromuro de trifenilaciloxifosfonio. Esta reacción puede ejemplificarse mediante los siguientes esquemas A y B:

Esquema A



Esquema B



408579



El procedimiento precedente para preparar los compuestos de la fórmula I se ejemplifican específicamente mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

5 N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-1-adamantancarboxamida

Se disuelven 15,0 g de clorhidrato de dopamina en 200 cc de piridina. Agitando se adicionan en forma de porciones por un período de 2 horas y a temperatura ambiente, 47,8 g de cloruro de ácido 1-adamantancarboxílico. Se  
10 agita a temperatura ambiente por la noche. A la mezcla reaccional se adiciona metanol (200 cc), agua (75 CC) y solución concentrada de hidróxido amónico (50 cc) y la solución clara se deja reposar por 5 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte con agitación vigorosa en  
15 2 litros de ácido clorhídrico 2N y hielo. El precipitado oleoso se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para formar un  
20 residuo. Las últimas trazas de acetato de etilo se eliminan en vacío y el producto cristaliza en acetona-éter para obtener el producto de título, punto de fusión 198-200°C.

Ejemplo 2

N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-1-ciclopropanancarboxamida.

25 Se disuelven 15,0 g de clorhidrato de dopamina

25.12.74

408579



5 en 200 cc de piridina. Agitando se adicionan en forma de porciones por un período de 2 horas y a temperatura ambiente 24,96 g de cloruro de ácido ciclopropan-carboxílico. Se agita a temperatura ambiente por la noche. A la mezcla reaccional se adiciona metanol (200 cc), agua (75 cc) y solución concentrada de hidróxido amónico (50 cc) y la solución clara se deja reposar por 5 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte con agitación vigorosa en 2 litros de ácido clorhídrico 2N y hielo. El precipitado oleoso se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para formar un residuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo-éter etílico y cristaliza para obtener el compuesto de título, punto de fusión 174,5-176<sup>o</sup> C.

10

15

Ejemplo 3

N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-n-decanoilamida.

20 Se disuelven 15,0 g de clorhidrato de dopamina en 200 cc de piridina. Agitando se adicionan en forma de porciones por un periodo de 2 h. y a temperatura ambiente 46,1 g de cloruro de n-decanoilo. Se agita a temperatura ambiente por la noche. A la mezcla reaccional se adiciona metanol (200 cc), agua (75 cc) y solución concentrada de hidróxido amónico (50 cc) y la solución clara se deja reposar por 5 horas a temperatura ambiente. La solución se

25

25.12.74

408579



vierte con agitación vigorosa en 2 litros de ácido clorhídrico 2N y hielo. El precipitado oleoso se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para formar un residuo. Las últimas trazas de acetato de etilo se eliminan en vacío y el producto cristaliza en una mezcla de éter etílico:hexano 8:2 para obtener el producto de título, punto de fusión 71-75°C.

Ejemplo 4

10 N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-2,2-dimetilpropionamida.

Se disuelven 15,0 g de clorhidrato de dopamina en 200 cc de piridina. Agitando se adicionan en forma de porciones por un periodo de 2 horas y a temperatura ambiente 28,8 g de cloruro pivalílico (cloruro alfa, alfa-dimetilpropionílico). Se agita a temperatura ambiente por la noche. A la mezcla reaccional se adiciona metanol (200 cc), agua (75 cc) y solución concentrada de hidróxido amónico (50 cc) y la solución clara se deja reposar por 5 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte con agitación vigorosa en 2 litros de ácido clorhídrico 2N y hielo. El precipitado oleoso se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para formar el residuo. Las últimas trazas de acetato de etilo se eliminan en vacío y el producto cristaliza en una mezcla

408579



de tolueno:etanol 9:1 para obtener el producto de título,  
punto de fusión 143,5-146°C.

Ejemplo 5

N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-2,2-dimetilpropionamida.

5 A. N-β-(3,4-dimetoxifenil)-etil-2,2-dimetilpropionamida

Se disuelven 1,3 g de cloruro pivalfílico en 10  
cc de éter etílico y se adiciona una solución previamente  
preparada de 1,0 g de homoveratrilamina en una mezcla de  
20 cc de éter etílico y 5,0 cc de trietilamina. La mezcla  
10 se agita por 15 minutos, luego se adiciona 20 cc de agua  
y 25 cc de acetato de etilo. Se separan las capas y la ca-  
pa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las  
fases orgánicas se combinan y se lavan con ácido clorhídri-  
co 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio, y agua.  
15 La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se  
filtra y se evapora para formar un residuo. El residuo  
cristaliza en éter para obtener el producto de esta etapa,  
punto de fusión 78,0-79,0°C.

20 B. N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-2,2-dimetilpropiona  
mida

Se disuelven 265 mg del producto de la etapa  
A en 15 cc de cloruro de metileno y la solución se enfría  
a aproximadamente -78°C. Se adicionan 335 mg de triyoduro  
de boro y la mezcla de reacción se deja calentar con agi-  
25 tación vigorosa hasta aproximadamente 0°C. La mezcla de

408579



5 reacción se agita por la noche a aproximadamente 0°C, luego se adiciona aproximadamente 10 cc de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. El extracto se decolora con tiosulfato de sodio acuoso, luego el extracto se lava sucesivamente con solución de ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio, y agua. El extracto se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para formar un residuo. El residuo cristaliza en una mezcla de tolueno-etanol para obtener el producto de título, punto de fusión 143-146°C.

Ejemplo 6

N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-ciclohexancarboxamida.

A. N-β-(3,4-dimetoxifenil)-etil-ciclohexancarboxamida.

15 Se disuelven 2,0 g de cloruro de ácido ciclohexan-carboxílico en 10 cc de éter etílico y se adiciona a una solución previamente preparada de 2,0 g de homovera trilamina en una mezcla de 20 cc de éter etílico y 5 cc de trietilamina. La mezcla se agita por 15 minutos, luego se adiciona 20 cc de agua y 25 cc de acetato de etilo. Las capas se separan y las capas acuosas se extraen varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora para

408579<sup>3</sup>



formar un residuo. El residuo cristaliza en acetato de etilo para obtener el producto de esta etapa, punto de fusión 110-111°C.

B. N-β-(3,4-dihidroxifenil)-etil-γ-ciclohexancarboxamida.

5                    Se disuelven 2,0 g de producto de la etapa A, carboxilado, en 15 cc de cloruro de metileno y la solución se enfría a aproximadamente -78°C. Se adiciona 2,5 g de triyoduro de boro y se deja calentar la mezcla de reacción hasta aproximadamente 0°C con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agita por la noche a aproximadamente 0°C, luego se adiciona aproximadamente 10 cc de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. El extracto se decolora con tiosulfato de sodio acuoso, luego se lava el extracto sucesivamente con solución de ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. El extracto se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para formar un residuo. El residuo cristaliza en una mezcla de tolueno-etanol para obtener el producto de título, 124°C-126°C.

10

15

20

Ejemplo 7

N-bencil-1-adamantancarboxamida.-

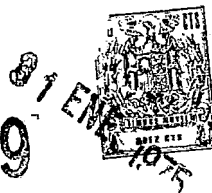
Se disuelven 2,0 g (10 milimoles) de cloruro de ácido 1-adamantancarboxílico en 20 cc de éter etílico y se adiciona a 3,0 cc (28,0 milimoles) de bencilamina. La

25

25.12.74

- 13 -

408579



mezcla se agita por 15 minutos, luego se adiciona 20 cc de agua y 25 cc de acetato de etilo. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos se combinan y se lava con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. El extracto se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora para formar un residuo. El residuo cristaliza en acetato de etilo para obtener el producto de este ejemplo, punto de fusión 170-172°C.

5

10

Ejemplo 8

N-(beta-feniletíl)-1-adamantancarboxamida.

Se somete 1,63 g (8,2 milimoles) de cloruro de ácido 1-adamantancarboxílico, 1,0 g de feniletilamina y 5,0 cc de trietilamina al procedimiento del ejemplo 7 y se obtiene el producto de título, punto de fusión 131-133°C.

15

Ejemplo 9

N-(3-fluorfenil)-1-adamantancarboxamida.-

Se somete 3,6 g (18 milimoles) de cloruro de ácido adamantancarboxílico, 2,0 g de *m*-fluoranilina y 8,0 cc de trietilamina al procedimiento del ejemplo 7. El residuo con ello obtenido, cristaliza en una mezcla de cloroformo-hexano para obtener el producto de título, punto de fusión 174-177°C.

20

Ejemplo 10

N-(4-fluorfenil)-1-adamantancarboxamida.-

25

25.12.74

408579



5 Se somete 2,29 g de cloruro de ácido adamantan  
carboxílico (11,5 milimoles), 1,11 g (10 milimoles) de p-  
fluor-anilina y 4,0 cc de trietilamina al procedimiento del  
ejemplo 7. El residuo con ello obtenido, cristaliza en  
éter etílico para proporcionar el producto de título, pun-  
to de fusión 170-171°C.

Ejemplo 11

N-(3,4-difluorfenil)-1-adamantancarboxamida.-

10 Se somete 2,29 g (11,5 milimoles) de cloruro de  
ácido adamantancarboxílico, 1,29 g (10 milimoles) de 3,4-  
difluoranilina y 4,0 cc de trietilamina al procedimiento  
del ejemplo 7. El residuo con ello obtenido, cristaliza  
en éter etílico para proporcionar el producto de título,  
punto de fusión 168,5-170° C.

15 Ejemplo 12

N-(3-trifluormetilfenil)-1-adamantancarboxamida.-

20 Se somete 2,0 g de cloruro de ácido adamantan-  
carboxílico, 1,60 g (10 milimoles) de m-trifluormetilani-  
na y 5,0 cc de metilamina al procedimiento del ejemplo 7.  
El residuo con ello obtenido, cristaliza en una mezcla de  
cloruro de metileno-hexano para obtener el producto de tí-  
tulo, punto de fusión 171-174°C.

Ejemplo 13

N-(4-trifluormetilfenil)-1-adamantancarboxamida.-

25 Se somete 2,0 g de cloruro de ácido adamantan-

408579



-carboxílico, 1,6 g (10 milimoles) de p-trifluormetilanilina y 5,0 cc de trietilamina al procedimiento del ejemplo 7. El residuo con ello obtenido, cristaliza en una mezcla de cloruro de metilen-hexano para obtener el producto de este ejemplo, punto de fusión 189-193° C.

Ejemplo 14

N-(beta-(4-hidroxifeniletil)-1-adamantancarboxamida.-

Se disuelven 2,0 g (14 milimoles) de beta-(4-hidroxifenil)-etilamina (tiramina) en 25 cc de piridina y se adiciona en forma de porciones, por un período de 2 horas y agitando, 5,6 g (28,0 milimoles) de cloruro de ácido adamantancarboxílico. Se agita por la noche a temperatura ambiente (aproximadamente 17 horas). La suspensión se vierte agitando en un exceso de ácido clorhídrico 2N y hielo. El producto se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava con bicarbonato sódico saturado seguido por un lavado con agua. El extracto se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta formar un residuo. El residuo cristaliza en una mezcla de acetato de etilo-éter etílico para obtener el producto de título, punto de fusión 195-198°C.

Ejemplo 15

N-(3,4-difluorfenilo)-1-adamantancarboxamida.

Una mezcla de 13,1 g (0,050 moles) de trifenil fosfina, 50 cc de tetracloruro de carbono y 150 cc de tetra

408579



hidrofurano se refluje por 30 minutos. Se enfria a 5°C, se adiciona 0,050 moles de ácido adamantan-carboxílico se deja reposar a 5° C por 10 minutos. Se adiciona 0,050 moles de 3,4-difluoranilina y 6,7 g (0,052 moles) de diisopropiletilamina y se refluje por 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente, el clorhidrato de diisopropiletilamina se separa por filtración, el disolvente se elimina, se lava a fondo con benceno para eliminar el óxido de trifenilfosfina y el producto de este ejemplo recristaliza en benceno, punto de fusión 168,5-170°C.

Ejemplo 16

N-(3,4-difluorfenil)-1-adamantancarboxamida.-

Una mezcla de 13,1 g (0,050 moles) de trifenilfosfina, 20,0 g de bromotriclorometano, 0,050 moles de ácido adamantan-carboxílico, 0,050 moles de 3,4-difluoranilina y 6,7 g (0,052 moles) de diisopropiletilamina en 150 cc de tetrahidrofurano se refluje por 3 horas. El producto de este ejemplo se obtiene como en el ejemplo 22, punto de fusión 168,5-170°C.

Ejemplo 17

N-(beta-fenetil)-1-adamantancarboxamida.-

En un recipiente de presión sellado se calienta una mezcla de 30 g de beta-feniletacetamida y 880 g de ácido adamantan-carboxílico a 200°C por 8 horas. Se elimina la mayoría de los ácidos, el residuo se disuelve

408579



en éter, se lava con solución de hidróxido de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se elimina el disolvente para obtener el producto de este ejemplo, punto de fusión 131-133°C.

5 Reemplazando de modo apropiado los materiales de partida en los ejemplos anteriores pueden prepararse otros compuestos de fórmula (I) tal como por ejemplo :

N-(3,4-dihidroxifenil)-1-adamantancarboxamida

N-(3,4-dihidroxibenzil)-1-adamantancarboxamida.

10 N-(4-hidroxibencil)-1-adamantancarboxamida.

Recientemente, el compuesto conocido (-)-3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, (L-dopa) se ha encontrado útil en el tratamiento sintomático de Parkinsonismo. El uso de L-dopa para tal tratamiento fué sugerido por el hallazgo de que existía una relación entre las anormalidades clásicas arriba mencionadas y una deficiencia bioquímica de la dopamina (3,4-dihidroxifenetilamina); siendo conocido que ciertas enzimas eran capaces de convertir L-dopa en dopamina. Así se razonó que la administración de L-dopa debía incrementar el suministro al cuerpo de dopamina y reducir los síntomas de Parkinsonismo. Se ensayó la hipótesis y se probó válida. Ya que el efecto terapéutico observado se creyó que era debido al suministro incrementado de dopamina, se razonó asimismo que la administración de dopamina debía asimismo dar por consecuencia una reducción de los

25  
25.12.74

408579



síntomas de Parkinsonismo. Sorprendentemente, la propia dopamina se encontró que era substancialmente inefectiva en el tratamiento de tales síntomas.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula general (I) antes definida exhiben un efecto substancial sobre el sistema nervioso central, son, particularmente, valiosos en aliviar los síntomas característicos del Parkinsonismo. (Esta enfermedad degenerativa del sistema nervioso se caracteriza por al menos tres anomalías clásicas; rigidez, aquinesia y temblores involuntarios). Como es cierto para la mayoría de clases de compuestos apropiados para cualquier propósito o propósitos dados, algunos de tales compuestos se ha encontrado que son más deseables que otros. En la presente invención, se ha encontrado que los compuestos preferidos son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que el radical R se deriva de un hidrocarburo cíclico o con puente, especialmente hidrocarburos monocíclicos y adamantano. Compuestos ulteriormente preferidos son aquellos en los que R se deriva de un alcano que tiene por lo menos 4 átomos de carbono, especialmente 9 átomos de carbono. De los compuestos de la fórmula I, se prefieren aquellos en los que los substituyentes X e Y son idénticos, especialmente donde son hidroxilo. Además, los compuestos preferidos son aquellos en los que n es 0 o 2. Compuestos particularmente apropiados entre los grupos prece-

25  
25.12.74

408579

81



5 dentes son: la N- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-etil-1-adamantancarboxamida, la N-bencil-1-adamantancarboxamida, la N- $\beta$ -(3,4-trifluorfenil)-1-adamantancarboxamida, la N- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-etil-n-decanoilamida, la N- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-etil-2,2-dimetilpropionamida, la N- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-etil-ciclopropancarboxamida y la N- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-etil-ciclohexancarboxamida.

10 De acuerdo con los resultados del ensayo utilizando ratas que tienen síntomas inducidos de Parkinsonismo, los compuestos de esta invención, reducen sustancialmente tales síntomas cuando se administran en la gama de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 mg/kg de peso del cuerpo por día. Los compuestos se administran de preferencia en la gama de aproximadamente 12 a aproximadamente 48 mg/kg/día en dosis divididas a intervalos de aproximadamente 4 horas. Sin embargo, la dosis a ser administrada depende de la etapa y de la gravedad de los síntomas y de las especies animales a ser tratadas.

15 20 Los compuestos descritos anteriormente, pueden administrarse por la ruta oral en la forma de tabletas, cápsulas, elixires o similares. Estas formas de dosificación pueden incluir los excipientes farmacéuticos usuales tal como almidones, gomas y bases de alcohol.

25 Además, los compuestos de esta invención pueden incorporarse en una unidad de dosificación junto con

25.12.74

408579



un analgésico para mitigar el dolor incidente a Parkinsonis-  
mo o desórdenes similares.

5 Los compuestos de esta invención pueden adminis-  
trarse asimismo por inyección de una suspensión o solución  
parenteral que contiene los excipientes farmacéuticos em-  
pleados usualmente para tales formas de dosificación.

10 Esta solicitud que corresponde a las presenta-  
das en Estados Unidos de América, el día 15 de Noviembre  
de 1971, bajo el Nº 198.974 y Suiza, el día 8 de Noviembre  
de 1972, bajo el Nº 16248/72, se acoge a los beneficios  
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
trial.

15 REIVINDICACIONES

20 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:

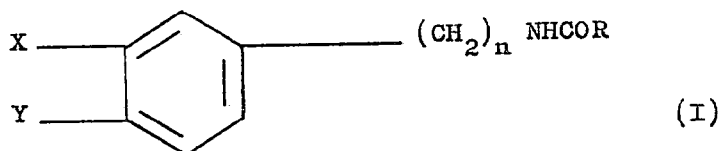
1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vas arilamidas y aralquilamidas de la fórmula general

(I)

25

25.12.74

- 21 -

408579<sup>31</sup>

5

10

15

20

25

25.12.74

en la que R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo acíclico y alifático que tiene 2 a 19 átomos de carbono o un radical univalente derivado de un hidrocarburo cíclico y, cuando R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo acíclico y alifático que tiene 2 a 19 átomos de carbono: a) n es cero o uno y X e Y son hidroxilo; o b) n es dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que al menos uno de X e Y es distinto de hidrógeno y, cuando X es hidrógeno, Y es distinto de hidroxilo; y cuando R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo cíclico: a) n es cero y X e Y son hidroxilo; o b) n es uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que, cuando n es uno, al menos uno de X e Y es distinto de hidrógeno, o c) con la condición de que si R es adamantilo, n es cero, uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que cuando n es cero, X y/o Y son (es) distinto de hidrógeno, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

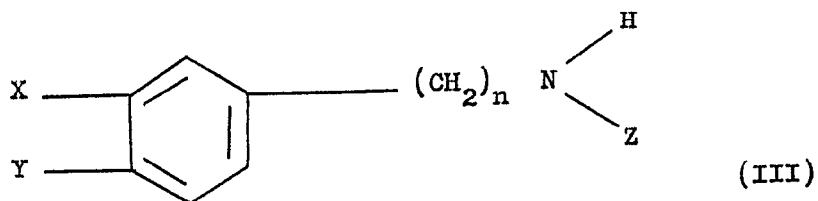




408579

general (III)

5



10

en donde X, Y y n son tal como se han definido anteriormente y Z es hidrógeno o un grupo acilo -COR', en donde R' es diferente del grupo R deseado, con un agente de acilación capaz de introducir el grupo -COR deseado, en donde R es como se ha definido anteriormente.

15

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula general (I) en donde R es un radical univalente derivado de un hidrocarburo cíclico y a) n es cero y X e Y son hidroxilo; o b) n es uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que, cuando n es uno, al menos uno de X e Y es distinto de hidrógeno; o, c) con la condición de que R es adamantilo, n es cero, uno o dos y X e Y son independientemente hidrógeno, flúor, trifluorometilo o hidroxilo, con la condición de que, cuando n es cero, X y/o Y son (es) distinto de hidrógeno.

20

25

3ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se hace reaccio-

25.12.74



408579

81



nar un compuesto de la fórmula general (III), en donde Z es hidrógeno con un derivado reactivo de un ácido RCOOH (IV), en donde R es como se ha definido en las reivindicaciones 1ª ó 2ª,

5

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado reactivo de RCOOH se emplea su anhídrido.

10

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado reactivo de RCOOH se emplea un éster del mismo.

6ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado reactivo de RCOOH se emplea un haluro del mismo, especialmente el cloruro.

15

7ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado reactivo de RCOOH se emplea una cetena.

20

8ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque como derivado reactivo de RCOOH se emplea un compuesto de la fórmula  $R-C-SR'$  (XVIII) en donde R' es un radical de hidrocarburo.

25

9ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3ª a 9ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general (III) se hace reaccionar con el derivado reactivo de RCOOH (IV) a una temperatura

25.12.74

- 24 -

408579 81



elevada en presencia de un disolvente y un aceptor de ácido con lo cual un exceso de la amina de la fórmula general (III) puede servir como aceptor de ácido y dicho aceptor de ácido puede servir como disolvente.

5

10ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general (III) en el que Z representa hidrógeno se hace reaccionar con un ácido RCOOH (IV) hasta obtener la sal correspondiente, la cual se calienta luego a una temperatura en la cual el anión de la sal sirve como agente de acilación.

10

11ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, caracterizado porque se acila el compuesto de la fórmula general (III) en donde Z es hidrógeno con un anhídrido de acilo, en solución alcohólica.

15

12ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III), en donde Z es -COR' se hace reaccionar con un ácido RCOOH (IV) en donde R es como se ha definido en las reivindicaciones 1ª ó 2ª.

20

13ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III), en donde Z representa hidrógeno, se hace reaccionar o bien con un haluro de aciloxifosfonio trisustituido, preferiblemente el cloruro o bromuro de trifenil

25

25.12.74



408579



aciloxifosfonio, o con materiales capaces de formar el haluro de aciloxifosfonio trisustituido.

5 14ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque en el material de partida X e Y son distintos de hidroxilo.

15ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 14ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que R representa 1-adamantilo.

10 16ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 14ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que R representa un material univalente derivado de un hidrocarburo saturado monocíclico que contiene 3 a 6 átomos de carbono.

15 17ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida, en el que n es dos.

20 18ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que n es cero.

25 19ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 13ª y 15ª a 18ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que X e Y representan hidroxilo.

25.12.74 20ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera



408579

31 EN



ra de las reivindicaciones 1ª a 18ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que X e Y son flúor.

5 21ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16ª, caracterizado porque se utiliza un material de partida en el que R es ciclopropilo e X e Y son independien-  
temente hidroxilo, flúor o trifluorometilo.

22ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21ª, caracterizado porque X e Y son hidroxilo y n es dos.

10 23ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16ª, caracterizado porque R es ciclohexilo, X e Y son hidroxilo y n es dos.

15 24ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, caracterizado porque n es dos y X e Y son hidroxilo.

25ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5ª, caracterizado porque X e Y son hidrógeno y n es uno.

20 26ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15ª, caracterizado porque X e Y son flúor y n es cero.

25 27ª.- Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2ª, 3ª, 4ª, 6ª, 9ª, 11ª y 14ª, caracterizado porque se emplea un material de partida en el que R representa un radical derivado de un alcano que

25.12.74



408579

81



contiene 4 a 9 átomos de carbono.

28ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27ª, caracterizado porque R es n-nonilo, n es dos y X e Y son hidroxilo.

5

29ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27ª, caracterizado porque R es butilo terciario, n es dos y X e Y son hidroxilo.

30ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS ARILAMIDAS Y ARALQUILAMIDAS.

10

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

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

Madrid,

81 ENE 1975

15

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Por Poder.

20

25

25.12.74

J.E.P.

- 28 -

