



Int. N.º: C07C/A61K

Número 433.720

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS
Indiana - Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR

LOS COMPUESTOS 3-ARILOXI-3-FENIL

PROPILAMINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 432.379 del 10-1-74

RM.



1

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar las 3-ariloxi-3-fenilpropilaminas novedosas y las sales de adición de ácido de las mismas, que son útiles como agentes sicotrópicos, particularmente como antideprimentes.

5

10

Las 2-fenoxi-2-fenilatilaminas terciarias constituyen la materia objeto de la Patente Norteamericana Número 3,106,564. Los compuestos se dice que son agentes farmacológicos útiles que exhiben actividad en el sistema nervioso central, incluyendo la aplicación útil como agentes analépticos sin efectos significativos en la respiración. Los compuestos se dice también que, tienen un alto orden de actividad como agentes antihistamínicos y anti-colinérgicos. Se dan a conocer 3-fenoxi-3-fenilpropilaminas terciarias y compuestos de amonio cuaternario en el Diario de la Sociedad J. Farmacéutica, de Japón 93, 508-519 1144-53, 1154-61 (1973). Los compuestos se dice que son agentes midriáticos.

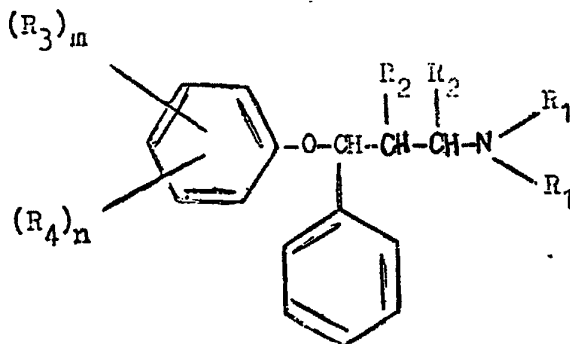
15

20

Hasta ahora no se han conocido las 3-ariloxi-3-fenilpropilaminas secundarias y primarias.

Esta invención proporciona un procedimiento para preparar 3-ariloxi-3-fenilpropilaminas novedosas de la Fórmula I,

25



30



E. 1974

1 en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente hidrógeno o metilo; R_3 y R_4 son halo, trifluormetilo, alquilo de C_2 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_3 o alqueno de C_3 a C_4 ; y n y m son 0, 1 y 2, con la limitación de que tanto n como m , no son 0, cuando ambos R_1 son metilo y ambos R_2 son hidrógeno; y las sales de adición de ácido de los mismos - que se forman con ácidos farmacéuticamente aceptables, que está caracterizado por hacer reaccionar una 3-fenil-3-halopropilamina de N,N-dimetilo con un fenol; y si se desea desmetilar la dimetilamina obtenida de esta manera para proporcionar el compuesto de monometilamina correspondiente;

o hacer reaccionar un 3-cloro-1-(fenoxisustituído)-propilbenceno con una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_1 \end{matrix}$, o con la azida de sodio seguido por reducción con borohidruro de sodio; y si se desea formar una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable.

En la fórmula anterior R_3 y R_4 cuando son halo, alquilo de C_2 a C_4 , alquilo de C_1 a C_3 o alqueno de C_3 a C_4 representan, ilustrativamente, los siguientes átomos o grupos: fluor, cloro, bromo, yodo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, alilo, metalilo o crotilo. Los compuestos ilustrativos del alcance de esta invención, incluyen los siguientes:

metanosulfonato de 3-(p-isopropoxifenoxi)-3-fenilpropilamina

p-hidroxibenzoato de 3-(3',4'-dimetoxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N,N-dimetilo.



- 1 glutarato de 3-(p-t- butilfenoxi)-3-fenilpropil-
lamina.
- Citrato de 3-(2',4'-diclorofenoxi)-3-fenil-2-
metil-propilamina
- 5 Maleato de 3-(m-anisiloxi)-3-fenil-1-metilpropil-
amina de N,N-dimetilo
- 2,4-dinitrobenzoato de 3-(2',4'-difluorfenoxi)-3-
fenilpropilamina de N,N-dimetilo
- fosfato de dihidrógeno de 3-(o-etilfenoxi)-3-
10 fenil-propilamina
- maleato de 3-(2'-cloro-4'-isopropilfenoxi)-3-fenil-
2-metilpropilamina de N-metilo
- succinato de 3-(2'-etil-4'-fluorfenoxi)-3-fenil-
propil-amina de N,N-dimetilo
- 15 fenilacetato de 3-(o-isopropoxifenoxi)-3-fenil-
propilamina de N,N-dimetilo
- beta-fenilpropionato de 3-(o-bromofenoxi)-3-fenil-
propilamina de N,N-dimetilo
- 20 propiolato de 3-(p-yodofenoxi)-3-fenil-propilami-
na de N-metilo
- decanoato de 3-(3-n-propilfenoxi)-3-fenil-propil-
amina de N-metilo.
- Se incluyen también dentro del alcance de esta
25 invención, las sales farmacéuticamente aceptables de las
bases de amina, representadas mediante la fórmula anterior
que se forman con los ácidos no tóxicos. Estas sales de a-
dición de ácido incluyen las sales derivadas de los áci-
dos inorgánicos, tales como: ácido clorhídrico, ácido ní-
trico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídri-
co, ácido yodhídrico, ácido nitroso, o ácido de fósforo,
30



1 así como las sales de los ácidos orgánicos no tóxicos in-
cluyendo mono- y di-carboxilatos alifáticos, alcanosatos
substituidos con fenilo, alcanosatos de hidroxilo y alcanod-
5 dioatos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos, alifáticos
y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables,
incluyen por lo tanto: sulfato, piro-sulfato, bisulfato,
sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, fosfato de monohi-
drógeno, fosfato de dihidrógeno, metafosfato, pirofosfato,
10 cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, acetato, propionato,
decanoato, caprilato, acrelato, formiato, isobutirato, ca-
prato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succina-
to, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioa-
to, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoa-
to, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, fta-
15 lato, tereftalato, bencenosulfonatos, toluensulfonato, -
clorobencenosulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenil-
propionato, fenilbutirato, citrato, lactato, betahidroxibu-
tirato, glicolato, malato, tartrato, metanosulfonato, pro-
panosulfonatos, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfona-
20 to, o mandelato.

Los compuestos de esta invención en la forma de
sus bases libres, son aceites de alta temperatura de ebu-
llición, pero sólidos cristalinos blancos en la forma de
sus sales de adición de ácido. Los compuestos pueden pre-
25 pararse de varias maneras. Un procedimiento particularmen-
te útil para preparar los compuestos representados median-
te la fórmula anterior (en donde ambos grupos R_1 son meti-
lo) involucra la reducción de beta-dimetilaminopropiofeno-
na producida mediante una reacción de Mannich para dar la
30 3-fenil-3-hidroxipropilamina de N,N-dimetilo. La reposi-



1 ción del grupo hidroxilo con un halógeno, tal como cloro,
da la 3-fenil-3-cloropropilamina de N,N-dimetilo corres-
pondiente. La reacción de este compuesto de cloro con un
5 fenol apropiadamente substituído, tal como por ejemplo -
o-metoxifenil (guayacol), produce un compuesto de esta -
invención, en donde ambos grupos R_1 son metilo. El trata-
miento del compuesto de N,N-dimetilo con bromuro de cianó-
geno sirve para reemplazar un grupo N-metilo por un gru-
po ciano. La hidrólisis del compuesto resultante con una
10 base da un compuesto de esta invención en donde solamente
un grupo R_1 en el nitrógeno es metilo. Por ejemplo, el -
tratamiento de 3-(o-anisiloxi)-3-fenilpropilamina de N,N-
dimetilo con bromuro de cianógeno seguido por hidrólisis
alcalina del compuesto de N-ciano, da directamente 3-(o-
15 anisiloxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo [N-metilo 3-
(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina] .

Una preparación alternativa de los compuestos de
esta invención es la siguiente:

20 El 3-cloropropilbenceno se hace reaccionar con
un agente de halogenación positivo, tal como N-bromosuc-
cinimida para dar el 3-cloro-1-bromopropilbenceno corres-
pondiente. La reposición selectiva del átomo de bromo con
la sal de sodio de un fenol, tal como por ejemplo, la sal
de sodio de o-metoxifenil (guayacol), da un 3-cloro-1-(1-
25 metoxifenoxi)-propilbenceno [llamado también 3-cloro-1-
(o-anisiloxi)propilbenceno] . La reacción del derivado de
3-cloro producido de esta manera con metilamina o dimeti-
lamina, da la 3-(o-anisiloxi)-fenilpropilamina de N-metilo
o de N,N-dimetilo.

30 Los compuestos en donde ambos grupos R_1 fijados



1 en el átomo de nitrógeno de la fórmula anterior son hidró
geno, pueden prepararse de un intermedio que se produce
en la preparación anterior, tal como, para fines ilustra-
tivos, el 3-cloro-1-(o-anisiloxi)-propilbenceno preparado
5 mediante la reacción de 3-cloro-1-bromobenceno y guaya-
col de sodio. Este compuesto de cloro se hace reaccionar
con azida de sodio para proporcionar el 3-azido-1-(o-anisiloxi)propilbenceno correspondiente. La reducción del -
grupo azida con un agente reductor metalo-orgánico, tal
10 como borohidruro de sodio, rinde la amina primaria desea-
da. Alternativamente, el compuesto de cloro puede hacerse
reaccionar directamente con un gran exceso de amoníaco en
un reactor de alta presión a fin de proporcionar la amina
primaria.

15 Los compuestos en donde el grupo R_2 en el átomo
de carbono alfa, con respecto al nitrógeno es metilo, pue-
den prepararse haciendo reaccionar cetona de 2'-propenilo
de fenilo con dimetilamina [Véase el Diario de la Sociedad
20 Americana Química, 75, 4460 (1953)]. La 3-dimetilaminobu-
tirofenona resultante, se reduce para dar la 3-hidroxi-1-
metil-3-fenil-propilamina de N,N-dimetilo. La reposición
de hidroxilo con cloro seguido por reacción del compuesto
de cloro con la sal de sodio de un fenol apropiadamente -
25 sustituido, da los derivados de N,N-dimetilo de esta in-
vención que llevan el grupo de alfa-metilo en la estructu-
ra de la propilamina de la molécula. La producción del de-
rivado de N-metilo correspondiente, puede lograrse median-
te la secuencia de reacción anteriormente mencionada, uti-
lizando bromuro de cianógeno. El derivado de N-metilo pue-
30 de a su vez convertirse en la amina primaria correspondien



1 te (en donde ambos grupos R_1 en el átomo de nitrógeno son
hidrógeno), mediante oxidación en permanganato neutro. Los
compuestos en donde el grupo R_2 fijado al átomo de carbono
5 beta es metilo, se preparan mediante una reacción de
Mannich involucrando propiofenona, formaldehído y dimetil-
amina. La cetona resultante, una alfa-metil-beta-dimeti-
laminopropiofenona se somete al mismo procedimiento de -
reducción como anteriormente, para rendir un compuesto de
10 hidroxilo. La reposición del hidroxilo con cloro seguido por
la reacción del compuesto de cloro con la sal de sodio de
un fenol, da un compuesto de metilamina de esta invención.
La conversión de la dimetilamina en el monometilo y aminas
primarias correspondientes, se lleva a cabo como anterior-
mente.

15 Aquellos compuesto en donde el grupo R_2 fijado,
ya sea el átomo de carbono alfa o beta es metilo, tienen
dos átomos de carbono asimétricos, llevando el átomo de
carbono el metilo R_2 y llevando el átomo de carbono gama
fenoxi y fenilo. De esta manera, dichos compuestos exis-
20 ten en cuatro formas diastereoméricas que ocurren como dos
pares racémicos, designándose el par menos soluble la for-
ma alfa-dl, y el más soluble la forma beta-dl. Cada race-
mato puede resolverse en sus isómeros d y l individuales
mediante métodos bien conocidos en el ramo, particularmen-
25 te formando sales con ácidos ópticamente activos y sepa-
rando las sales mediante cristalización.

Esta invención se ilustra además mediante los
siguientes ejemplos específicos:

30 Ejemplo 1



E. 1975

1

Preparación de 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenil propil-amina de N,N-metilo y 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenil-propilamina de N,N-dimetilo.

5

10

15

20

25

30

Aproximadamente 600 gramos de hidrocloreto de beta-dimetilaminopropiofenona se convirtieron en la base libre correspondiente mediante la acción de hidróxido de sodio acuoso de concentración 1,5 N. La base libre, liberada se absorbió en éter, la capa de éter se separó y se secó y el éter se eliminó de la misma al vacío. El aceite residual que consistía de beta-dimetilaminopropiofenona se disolvió en dos litros de tetrahidrofurano y la solución resultante se añadió por gotas con agitación a una solución de cuatro moles de diborano en cuatro litros de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió un mol adicional de diborano en un litro de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se añadieron dos litros de ácido clorhídrico acuoso para descomponer cualquier exceso del diborano presente. El tetrahidrofurano se eliminó mediante evaporación. La solución ácida se extrajo dos veces con porciones de un litro de benceno y los extractos de benceno se descartaron. La solución ácida luego se hizo básica con un exceso de hidróxido de sodio acuoso de concentración 5N. La solución básica se extrajo tres veces con porciones de dos litros de benceno. Los extractos de benceno se separaron y se combinaron y los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y luego se secaron. La evaporación del disolvente al vacío da por sí 442 gramos de 3-fenil-3-hidroxi-propilamina



1 de N,N-dimetilo.

5 Una solución que contiene 442 gramos de 3-fenil-
-3-hidroxiopropilamina de N,N-dimetilo en 5 litros de clo-
roformo se saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso seco.
10 Se añadieron luego, a la solución de cloroformo 400 mili-
litros de cloruro de tionilo a un regimen suficiente para
mantener el reflujo. La solución se sometió a reflujo du-
rante 5 horas adicionales. La evaporación del cloroformo
y de los otros constituyentes volátiles al vacio, dió el
15 hidrocioruro de 3-fenil-3-cloropropilamina de N,N-dimetilo
que se recogió mediante filtración, y la torta del filtro
se lavó dos veces con porciones de 1500 mililitros de ace-
tona. Los cristales lavados pesaron aproximadamente 500 -
gramos y fundieron a temperatura de 181° a 183° C., con -
descomposición. Se obtuvieron 30 gramos adicionales del
compuesto a partir de la lavada con acetona mediante pro-
cedimientos de cristalización normales. La estructura del
compuesto anteriormente citado, se verificó mediante espec-
tro de resonancia magnética nuclear y evaluación.

20 Una solución de 50 gramos de p-trifluormetilfenol
12 gramos de hidróxido de sodio sólido y 400 mililitros
de metanol se colocaron en un matraz de fondo redondo de
capacidad de 1 litro equipado con agitador magnético, con-
densador y tubo de secado. La mezcla de reacción se agitó
25 hasta que se había disuelto el hidroxido de sodio. Luego,
se añadieron 29,8 gramos de hidrocioruro de 3-fenil-3-clo-
ropropilamina de N,N-dimetilo. La mezcla de reaccion re-
sultante se sometió a reflujo durante aproximadamente 5 -
días y luego se enfrió. El metanol se eliminó luego median-
30 te evaporacion, y el residuo resultante se absorbió en una



1 mezcla de éter e hidróxido de sodio acuoso de concentra-
ción 5N. La capa de éter se separó y se lavó dos veces
5 con hidróxido de sodio acuoso de concentración 5N y tres
veces con agua. La capa de éter se secó y el éter se eli-
minó mediante evaporación al vacío para dar, como un resi-
duo la 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropilamina de -
N,N-dimetilo.

10 La base libre se convirtió en la sal de oxalato
correspondiente, disolviendo 32 gramos de la amina en ace-
tato de etilo a la cual se añadió una solución de 9 gramos
de ácido oxálico también en acetato de etilo. El oxalato
de N,N-dimetil-3-p-trifluormetilfenoxi-3-fenilpropilamina
formado de esta manera fundió a temperatura de 117° a - -
119° C., con descomposición después de recristalización
15 de acetato de etilo.

Análisis Calculado: C, 58,11; H, 3,36; N, 3,39
F, 13,79;

Encontrado: C, 58,19; H, 3,49; N, 3,59;
F, 13,85.

20 Una solución que contiene 8,1 gramos de bromuro
de cianógeno en 500 mililitros de benceno y 50 mililitros
de tolueno se colocó en un matraz de fondo redondo de tres
cuellos, de capacidad de 1 litro equipado con termómetro,
embudo de adición, tubo de secado y tubo de entrada para
25 nitrógeno. La solución se enfrió a temperatura de aproxi-
madamente 5°C., con agitación y se hizo burbujear a tra-
vés de la solución gas de nitrógeno. Luego, se añadió por
gotas una solución de 12.146 gramos de 3-(p-trifluormetil-
fenoxi)-3-fenilpropilamina de N,N-dimetilo disueltos en
30 40 mililitros de benceno. La temperatura de la mezcla de -



1975

1 reacción se dejó elevar lentamente a su temperatura ambien
te, a cuya temperatura se continuó la agitación durante
la noche mientras que se mantenía todavía una atmósfera
de nitrógeno. Se añadieron 100 mililitros de benceno. La
5 mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, una vez con
ácido sulfúrico acuoso de concentración 2N y luego con -
agua hasta quedar neutra. La capa orgánica se secó y los
disolventes se eliminaron de la misma, mediante evapora-
ción al vacío para dar aproximadamente 9,5 gramos de un -
10 aceite que consistía de la 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-
fenilpropilamina de N-metil-N-ciano.

Una solución de 100 gramos de hidróxido de pota-
sio, 85 mililitros de agua, 400 mililitros de etilengli-
col y 9,50 gramos de 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-propila-
15 mina de N-metil-N-ciano, se preparó en un matraz de fon-
do redondo de tres cuellos de capacidad de un litro equi-
pado con agitador magnético y condensador. La mezcla de
reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo - -
(130^o C.), durante 20 horas y luego se enfrió. Se añadie-
20 ron 500 mililitros de agua. La mezcla de reacción se ex-
trajo con tres porciones de 500 mililitros de éter. Los
extractos de éter se combinaron, y los extractos combina-
dos se lavaron con agua. El agua de la lavada se descartó.
25 La solución de éter luego se puso en contacto con áci-
do clorhídrico acuoso de concentración 2N. La capa acuosa
acídica se separó. Se elaboró un segundo extracto acídi-
co acuoso con ácido clorhídrico de concentración 2N segui-
do por tres extractos acuosos y un extracto con cloruro
de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas todas se com-
30 binaron y se hicieron básicas con hidróxido de sodio acuo-



1 so de concentración 5N. La 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-
fenilpropilamina de N-metilo que se formó en la reacción
anterior, era insoluble en la solución básica y se sepa-
5 ró . La amina se extrajo en éter. Se llevaron a cabo dos
extracciones de éter adicionales. Los extractos de éter
se combinaron y los extractos combinados se lavaron con
cloruro de sodio acuoso saturado y luego se secaron. La
evaporación del éter al vacío dió aproximadamente 6,3 -
10 gramos de 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropilamina
de N-metilo. La base exenta de amina se convirtió en la
sal de oxalato correspondiente mediante el método dado
a conocer en lo que antecede. El oxalato de 3-(p-trifluor-
metilfenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo, preparado
de esta manera, fundió a temperatura de 179° a 182° C.,
15 con descomposición después de recristalización de una mez-
cla de disolvente de acetato de etilo y metanol. Análisis
calculado: C, 57,14; H, 5,05; N, 3,51; F, 14,27; Encontra-
do: C, 57,43; H, 5,30; N, 3,79; F, 14,24.

20 La base exenta de amina también se convirtió
en la sal de maleato.

Se prepararon mediante los procedimientos anterior-
es, las siguientes 3-substituídas-fenoxi-3-fenilpropila-
minas de N,N-dimetilo o de N-metilo.

25 Maleato de 3-(o-clorofenoxi)-3-fenilpropilamina
de N,N-dimetilo que fundió a temperatura de 88° a 90° C,
después de recristalización de una mezcla de disolvente
de acetato de etilo y ciclohexano. Análisis calculado:
C, 62,14; H, 5,96; N, 3,45; Cl 8,73; Encontrado: C, 61,94;
30 H, 5,67; N, 3,68; Cl, 8,92.

p-toluensulfonato de 3-(o-trifluormetilfenoxi)



1 -3-fenilpropilamina de N,N-dimetilo que fundió a tempera-
tura de 134º a 136º C., después de recristalización de -
acetato de etilo. Análisis calculado: C, 60,59; H, 5,70;
N, 2,83; F, 11,50; S, 6,47. Encontrado: C, 60,36; H, 5,52;
5 N, 3,12; F, 11,80; S, 6,66.

oxalato de 3-fenil-3-(m-clorofenoxi) propila-
mina de N-metilo: temperatura de fusión = 177º a 179º C.
Análisis calculado: C, 59,10; H, 5,51; N, 3,83; Cl, 9,69.
Encontrado: C, 58,89; H, 5,45; N, 4,07; Cl, 9,24.

10 oxalato de 3-fenil-3-(m-metoxifenoxi)propila-
mina de N,N-dimetilo; temperatura de fusión = 125º a 128º C.
Análisis calculado: C, 63,99; H, 6,91; N, 3,73. Encontra-
do: C, 63,93; H, 6,90; N, 3,59.

15 Oxalato de 3-fenil-3-(o-alilfenoxi)propilamina
de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 159º a 161º C.
Análisis calculado: C, 68,55; H, 7,06; N, 3,63. Encontrado:
C, 68,67; H, 7,15; N, 3,83.

20 Oxalato de 3-fenil-3-(p-clorofenoxi)propilami-
na de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 139º a 141º C.
Análisis calculado: C, 60,08; H, 5,84; N, 3,69; Cl, 9,33.
Encontrado: C, 60,34; H, 5,95; N, 3,88; Cl, 9,61.

25 Maleato de 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropila-
mina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 98º a 103º C.
Análisis calculado: C, 65,82; H, 6,78; N, 3,49. Encontra-
do: C, 65,83; H, 6,52; N, 3,63.

30 Maleato de 3-(p-metoxifenoxi)-3-fenilpropila-
mina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión 101º a 104º C.
Análisis calculado: C, 65,82; H, 6,78; N, 3,49. Encontrado:
C, 65,96; H, 6,50; N, 3,68.



1 Maleato de 3-(p-fluorfenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo: temperatura de fusión = 112,5º a 119º C. Análisis calculado: C, 63,99; H, 5,91; N, 3,73. Encontrado: C, 63,77; H, 6,19; N, 3,90.

5 Maleato de 3-(p-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo: temperatura de fusión = 128,5º a 135º C. Análisis calculado: C, 65,10; H, 6,50; N, 3,62. Encontrado: C, 64,94; H, 6,54; N, 3,67.

10 Oxalato de 3-(o-bromofenoxi)-3-fenilpropilamina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 144º a 146º C. Análisis calculado: C, 53,79; H, 5,23; N, 3,30; Br, 18,86. Encontrado: C, 53,84; H, 5,52; N, 3,38; Br, 18,86.

15 Oxalato de 3-fenil-3-(o-alilfenoxi)propilamina de N-metilo: temperatura de fusión = 144º a 147º C., (con descomposición). Análisis calculado: C, 67,91; H, 6,78; N, 3,77. Encontrado: C, 67,90; H, 6,85; N, 3,96.

20 Oxalato de 3-fenil-3-(m-trifluormetilfenoxi)propilamina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 163º a 165º C. Análisis calculado: C, 58,11; H, 5,36; N, 3,39; F, 13,79. Encontrado: C, 57,89; H, 5,26; N, 3,41; F, 13,69.

25 Oxalato de 3-fenil-3-(o-t-butilfenoxi)propilamina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 146º a 149º C. Análisis calculado: C, 68,88; H, 7,78; N, 3,49. Encontrado: C, 68,56; H, 8,04; N, 3,69.

Oxalato de 3-fenil-3-(p-fluorfenoxi)propilamina de N-metilo: temperatura de fusión = 159º a 161º C. Análisis calculado: C, 61,88; H, 5,77; N, 4,01; F, 5,44. Encontrado: C, 61,66; H, 5,90; N, 3,72; F, 5,70.

30 Hidrocloruro de 3-fenil-3-(o-metoxifenoxi)propilamina de N-metilo: temperatura de fusión = 105º a 108º C.



1 (recristalizado de acetato de etilo): Análisis calculado:
C, 66,33; H, 7,20; N, 4,55; Cl, 11,52. Encontrado: C, 66,16;
H, 7,36; N, 4,41; Cl. 11,48.

5 Oxalato de 3-fenil-3-(o-fluorfenoxi)propilami-
na de N-metilo, temperatura de fusión = 148° a 150° C.
Análisis calculado: C, 61,88; H, 5,77; N, 4,01; F, 5,44.
Encontrado: C, 61,83; H, 5,97; N, 4,14; F, 5,65.

10 Oxalato de 3-(m-metoxifenoxi)propilamina de
N-metilo temperatura de fusión = 140° a 143° C. Análisis
calculado: C, 63,15; H, 6,42; N, 3,88. Encontrado: C, 62,91;
H, 6,40; N, 4,17.

15 Oxalato de 3-(o-etilfenoxi)-3-fenilpropilami-
na de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 152° a 154° C.
Análisis calculado: C, 67,54; H, 7,29; N, 3,75. Encontra-
do: C, 67,33; H, 7,05; N, 3,98.

20 Oxalato de 3-(o-isopropoxifenoxi)-3-fenilpro-
pilamina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 139° a
142°C. Análisis calculado: C, 68,20; H, 7,54; N, 3,61.
Encontrado: C, 68,50; H, 7,82; N, 3,85.

25 Oxalato de 3-fenil-(p-clorofenoxi)propilamina
de N-metilo: temperatura de fusión = 163° a 165 ° C. Aná-
lisis calculado: C, 59,10; H, 5,51; N, 3,83; Cl, 9,69.
Encontrado: C, 59,33; H, 5,58; N, 4,07; Cl, 9,45.

30 Maleato de 3-(p-fluorfenoxi)-3-fenilpropilami-
na de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 103° a 108° C.
Análisis calculado: C, 64,77; H, 6,21; N, 3,60. Encontra-
do: C, 64,79; H, 6,50; N, 3,82.

Oxalato de 3-(m-clorofenoxi)-3-fenilpropila-
mina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 150° a 152°C.
(recristalización de isopropanol). Análisis calculado:



1 C, 60,08; H, 5,87; N, 3,69; Cl, 9,33. Encontrado: C, 59,90;
H, 6,08; N, 3,42; Cl, 9,60.

5 Hidrocloruro de 3-(o-fluorfenoxi)-3-fenilpropil-
lamina de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 166º a 168º C.
(de acetona-ciclohexano). Análisis calculado: C, 65,91; -
H, 6,83; N, 4,52; Cl, 11,99; F, 6,13. Encontrado: C, 65,78;
H, 6,82; N, 4,78; Cl, 11,70; F, 5,99.

10 Oxalato de 3-fenoxi-3-fenil-2-metilpropilami-
na de N-metilo: temperatura de fusión = 158º a 160º C. (de
isopropanol). Análisis calculado: C, 66,07; H, 6,71; N, 4,06;
Encontrado: C, 66,12; H, 6,72; N, 4,26.

15 Oxalato de 3-fenoxi-3-fenil-1-metilpropilamina
de N-metilo: temperatura de fusión = 80º a 100º C., con des-
composición (de acetato de etilo). Análisis calculado: -
C, 66,07; H, 6,71; N, 4,06; Encontrado: C, 65,85; H, 6,45;
N, 4,20.

20 Oxalato de alfa-dl-N,N-dimetil-3-fenoxi-3-fenil-
-1-metilpropilamina: temperatura de fusión = 113º a 116º C.
Análisis calculado: C, 66,84; H, 7,01; N, 3,90. Encontrado:
C, 67,03; H, 7,20; N, 4,13.

25 Oxalato de 3-fenoxi-3-fenil-2-metilpropilami-
na de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 130º a 134º C.
Análisis calculado: C, 66,89; H, 7,01; N, 3,90. Encontrado:
C, 66,59; H, 7,08; N, 3,96.

30 Oxalato de 3-(m-fluorfenoxi)-3-fenilpropilami-
na de N-metilo: temperatura de fusión = 177º a 179º C. Aná-
lisis calculado: C, 61,87; H, 5,77; N, 4,01; F, 5,44. En-
contrado: C, 62,07; H, 6,02; N, 4,23; F, 5,23.

Oxalato de 3-(o-etoxifenoxi)-3-fenilpropilami



1 na de N,N-dimetilo: temperatura de fusión = 101º a 104ºC.
Análisis calculado: C, 64,77; H, 6,99; N, 3,60. Encontra-
do: C, 65,05; H, 7,00; N, 3,88.

5 Oxalato de beta-dl-N,N-dimetil-3-fenoxi-3-fe
nil-1-metilpropilamina: temperatura de fusión = 131º a 133ºC.
Análisis calculado: C, 66,89; H, 7,01; N, 3,90. Encontrado:
C, 66,64; H, 7,00; N, 3,77.

Ejemplo 2

10 Preparación de hidrocioruro de 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenil-
propilamina de N-metilo.

Una mezcla de reacción que consiste de 1000
gramos de 3-cloropropilbenceno, 1500 gramos de N-bromosucci-
nimida, 5 gramos de peróxido de benzoílo y 6 litros de te-
15 tracloruro de carbono, se colocaron en un matraz de fondo -
redondo de tres cuellos de capacidad de 12 litros equipa-
do con agitador y condensador. La mezcla de reacción se agi-
tó y se calentó hasta iniciarse la reacción exotérmica. La
fuente de calentamiento luego se agitó y el reflujo de la -
mezcla de reacción se controló mediante enfriamiento exter-
20 no. Después de haberse completado la reacción, tal y como se
puede observar mediante la desaparición de la N-bromosucci-
nimida, la mezcla de reacción se enfrió y la succinimida -
cristalina se recogió mediante filtración. La torta del fil-
tro de succinimida, se lavó con tetracloruro de carbono. El
25 filtrado y el agua de la lavada combinados se concentraron
al vacío. El residuo que consistía de 3-cloro-1-bromopropil-
benceno obtenido en la reacción anterior, tal y como se
muestra mediante un espectro de resonancia magnética nuclear,
es el material deseado, y se utilizó sin purificación adicio-
30 nal. El rendimiento fue esencialmente cuantitativo.



1 Luego, se preparó una solución de guayacol de
sodio (o-metoxifenol) disolviendo 156 gramos de hidróxido
de sodio y 485,6 gramos de guayacol en 2,5 litros de eta-
5 nol. El etanol se eliminó mediante evaporación al vacío, -
se añadió benceno y el benceno se eliminó también mediante
evaporación al vacío. Este procedimiento se repitió varias
veces a fin de secar completamente el guayacol de sodio. El
guayacol de sodio obtenido mediante el procedimiento ante-
rior se disolvió en aproximadamente 3 litros de dimetilsul-
10 fóxido. La solución se enfrió a temperatura de aproxima-
damente 20°C. Se añadió a la misma, 3-cloro-1-bromopropilben-
ceno, por gotas, a través de un período de 3/4 de hora, mien-
tras que la temperatura de reacción se mantuvo a aproxima-
15 damente 25°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
ambiente durante la noche y luego se vació en hielo. La ca-
pa acuosa resultante se extrajo con cuatro porciones de 2
litros de hexano. Los extractos de hexano se lavaron con -
agua y se secaron. La eliminación del hexano al vacío, dió
20 como un residuo, el 3-cloro-1-(o-metoxifenoxi)propilbenceno.
El compuesto se destiló al vacío. Por lo tanto, el 3-cloro-
1-(o-metoxifenoxi) propilbenceno purificado se destiló den-
tro de la escala de temperatura de 135°C a 145°C., (0,03 -
torr). La estructura del compuesto se verificó mediante es-
pectro de resonancia magnética nuclear.

25 Una mezcla de reacción que consiste de 200 -
mililitros de metilamina, 225 mililitros de metanol y 75 -
gramos de 3-cloro-1-(o-metoxifenoxi)propilbenceno se calen-
tó en una autoclave durante 12 horas a temperatura de 140°C.
La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó
30 mediante evaporación. El residuo semisólido se mezcló con -



1 hidróxido de sodio acuoso concentrado. La mezcla resultan-
te se extrajo varias veces con éter. La 3-(o-metoxifenoxi)-
-3-fenilpropilamina de N-metilo, formada en la reacción -
anterior, era insoluble en la solución alcalina, y se ex-
5 trajo de la misma con éter. Los extractos de éter se combi-
naron y los extractos combinados se lavaron con agua y se
secaron. El éter se eliminó de los mismos al vacío, dejan-
do la amina como un residuo de color oscuro. El residuo
se disolvió en éter y se añadió lentamente 1 equivalente
10 de ácido oxálico en metanol. El oxalato de 3-(o-metoxifeno-
xi)-3-fenilpropilamina de N-metilo formó un precipitado in-
soluble que se recogió mediante filtración, y la torta del
filtro se lavó con éter y se secó. El oxalato de 3-(o-meto-
xifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo, fundió a tempera-
15 tura de 150° a 152° C. El espectro de resonancia magnética
nuclear del compuesto, era compatible con la estructura
esperada.

Se disolvió oxalato de 3-(o-metoxifenoxi)-3-
fenilpropilamina de N-metilo en una cantidad mínima de agua
20 con calentamiento, y se añadió hidróxido de sodio acuoso con-
centrado. Después de enfriarse, la solución alcalina se ex-
trajo varias veces con éter. Los extractos de éter combina-
dos se lavaron con agua y se secaron y el éter se eliminó
de los mismos al vacío. La base libre de 3-(o-metoxifenoxi)-
25 -3-fenilpropilamina de N-metilo aislada de esta manera, se
disolvió en éter y la solución de éter se saturó con cloru-
ro de hidrógeno gaseoso seco. El hidrocloreuro de 3-(o-meto-
xifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo formado de esta -
manera, se recristalizó de acetato de etilo que contenía -
30 una cantidad pequeña de metanol. El hidrocloreuro de 3-(o-me



1 toxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo, preparado y pu-
rificado de esta manera, fundió a temperatura de 129º a -
131º C.

Ejemplo 3

5 Preparación de 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina.

Una solución de 2,6 gramos de azida de sodio en 10 mililitros de agua se colocó en un matraz de fondo -
redondo de tres cuellos de capacidad de 100 mililitros, -
equipado con agitador, condensador y termómetro. Se añadió
10 a la solución de azida de sodio una segunda solución que -
contenía 2,76 gramos de 3-cloro-1-(o-metoxifenoxi)propilben-
ceno, (tal y como se proporciona mediante el procedimiento
del Ejemplo 2, en 30 mililitros de dimetilformamida, y la
mezcla resultante se calentó a temperatura de 95º C. duran-
15 te la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó -
con agua y se extrajo tres veces con éter. Los extractos -
de éter se combinaron, los extractos combinados se lavaron
cinco veces con agua seguido por una lavada con cloruro de
sodio acuoso saturado y luego se secaron. La evaporación del
20 éter al vacío dió un líquido incoloro que consistía del 3-
azido-1-(o-metoxifenoxi)propilbenceno. Cuarenta y un gramos
de este último compuesto, se disolvieron en 350 mililitros
de isopropanol. La solución resultante se colocó en un ma-
traz de fondo redondo de capacidad de 1 litro equipado con
25 condensador y agitador magnético y tubo de secado. Quince
y dos/diez gramos de borohidruro de sodio al 96 por ciento
en forma sólida, se añadieron luego a la solución de azida.
La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo -
durante la noche y luego se enfrió. El alcohol se evaporó
30 de la misma al vacío. Se añadieron aproximadamente 1,5 li-



1 tros de agua y la mezcla acuosa resultante, se acidificó
cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso de concentra-
ción 2N. La 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina producida
5 en la reacción anteriormente citada, era soluble en la capa
acídica acuosa como la sal de hidrocioruro. La capa acuosa
acídica se extrajo tres veces con éter, y los extractos de
éter se separaron para recuperar el material de partida no
reaccionado. La capa acídica luego se hizo básica con hi-
dróxido de sodio acuoso de concentración 5N. La amina prima-
10 ria, siendo insoluble en la base, se separó y se extrajo
en éter. La capa de éter se separó y la capa alcalina acuo-
sa se extrajo dos veces más con éter. Los extractos de éter
se combinaron y las capas combinadas se lavaron con una so-
lución acuosa saturada de cloruro de sodio. La evaporación
15 del éter al vacío, dió aproximadamente 17 gramos de 3-(o-me-
toxifenoxi)-3-fenilpropilamina que se convirtió en la sal -
de oxalato mediante el procedimiento del Ejemplo 1. El oxala-
to de 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina preparado de
esta manera, fundió a temperatura de 118° a 121°C., después
20 de recristalización de una mezcla de disolventes de aceta-
to de etilo y ciclohexano. La sal de oxalato se convirtió
en la sal de hidrocioruro, formando la base libre en una -
solución de éter y luego saturando la solución de éter con
cloruro de hidrógeno gaseoso. La sal de hidrocioruro fundió
25 a temperatura de 77° a 78° C. Análisis calculado: C, 65,91;
H, 6,86; N, 4,77; Cl, 12,07. Encontrado: C, 65,13; H, 7,12;
N, 4,61; Cl, 12,21.

30 Siguiendo el procedimiento anterior, se pre-
paró el oxalato de 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropila-
mina: temperatura de fusión = 162° a 164° C. La sal de oxa-



1 lato se convirtió en la sal de hidrocioruro formando la
base libre, extrayendo la base libre en éter y luego satu-
rando una solución de éter de la base libre con cloruro de
hidrógeno gaseoso. La sal de hidrocioruro fundió a tempera-
5 tura de 130º a 133º C.

Análisis calculado: C, 57,93; H, 5,17; N, 4,22; Cl, 10,69;
F, 17,18; Encontrado: C, 5,66; H, 5,08; N, 4,09; Cl, 11,15;
F, 16,66.

Ejemplo 4

10 Preparación de 3-fenoxi-3-fenilpropilamina.

Ocho gramos de cloruro de 3-fenoxi-3-fenil
propilo, proporcionado mediante el procedimiento del Ejem-
plo 2, se calentaron con 150 mililitros de amoníaco líquido
en un reactor de alta presión, a temperatura de 100º C.,
15 durante 20 horas. Los constituyentes volátiles de la mezcla
de reacción se evaporaron, y el residuo, que consistía de
3-fenoxi-3-fenilpropilamina que se formó en la reacción -
anterior, se disolvió en etanol y los constituyentes volá-
tiles de nuevo se eliminaron mediante evaporación. El resi-
20 duo resultante se disolvió en una mezcla de éter e hidróxi-
do de sodio acuoso de concentración 5N. La capa de éter -
se separó y la capa acuosa alcalina se extrajo tres veces
más con éter. Los extractos de éter se combinaron y los -
extractos combinados se lavaron con agua. La capa de éter
25 luego se extrajo dos veces con ácido clorhídrico acuoso de
concentración 2N, pasando la amina primaria a la capa ací-
dica. Los extractos acídicos se combinaron y se hicieron -
básicos mediante la adición de un exceso de hidróxido de
sodio acuoso de concentración 5N. La amina primaria, siendo
30 insoluble en la solución básica, se separó y se extrajo en



1 éter. El extracto de éter se separó y la solución básica se
extrajo dos veces más con éter. Los extractos de éter se -
combinaron, los extractos combinados se lavaron con cloruro
5 del éter al vacío, dió 3-fenoxi-3-fenilpropilamina como un
aceite. La sal de oxalato de la amina primaria se preparó
mediante el procedimiento del Ejemplo 1 y fundió a tempera-
tura de 170° a 173° C.

10 Análisis calculado: C, 64,34; H, 6,04; N, 4,41. Encontrado:
C, 64,49; H, 5,80; N, 4,67.

Ejemplo 5

Preparación de Sales.

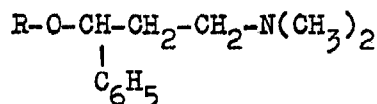
15 Las sales de las bases libres de esta inven-
ción, que no sean las sales de hidrocioruro, maleato y oxa-
lato, cuya preparación se ilustra en los Ejemplos 1 a 4, -
se preparan disolviendo la base libre en éter y añadiendo -
un equivalente de un ácido no tóxico apropiado, también en
éter. Las sales formadas de esta manera, tal como por ejem-
20 plo, las sales de acetato y benzoato, son insolubles en éter
y pueden aislarse mediante filtración. Alternativamente, la
base de amina puede disolverse en etanol y se añade un equi-
valente del ácido como una solución etanólica. En este caso,
25 puesto que las sales formadas de esta manera, son solubles
en la mezcla de reacción, se aíslan mediante evaporación -
del disolvente al vacío. Las sales que pueden formarse me-
diante el procedimiento anteriormente citado, incluyen las
sales de sulfato, hidrobromuro, fosfato, fosfato de hidróge-
30 no, fosfato de dihidrógeno, acetato de metanosulfonato, suc-
cinato, tartrato, citrato, benzoato y p-toluensulfonato.

Como indicaciones de su actividad sicotrópi-



1 ca, los compuestos de esta invención se ha encontrado que
bloquean la absorción de varias monoaminas fisiológicamente
activas. Este bloqueo se muestra, tanto in vitro con com-
puestos identificados por medio de su contenido radioactivo
5 para determinar la cantidad de absorción de monoamina por
medio de las sinaptosomas del cerebro de la rata, y in vivo
mediante una variedad de métodos. Entre las monoaminas fi-
siológicamente activas cuya absorción se bloquea mediante
los compuestos de esta invención, se incluyen serotonina,
10 norepinefrina y dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina). Aún
cuando todos los compuestos de esta invención bloquean la
absorción de monoaminas, ciertos de ellos poseen una selec-
tividad única ya que bloquean la absorción de una de las -
monoaminas hasta un grado mucho mayor de lo que las otras
15 dos la bloquean. Los Cuadros 1 y 2 que se dan a continua-
ción muestran los resultados de algunas de las determinacio-
nes in vitro del bloqueo de la absorción de monoamina por -
los compuestos de esta invención. En los cuadros, la colum-
na 1 proporciona el substituyente R en la 3-fenilpropilami-
na y las columnas 2 a 4, la concentración de microgramos -
20 por mililitro que bloquea la absorción de una amina especí-
fica en el 50 por ciento para las aminas --norepinefrina,
serotonina y dopamina. Al final de cada columna se proporció-
na la concentración de monoamina específica usada en el
25 experimento.

CUADRO 1



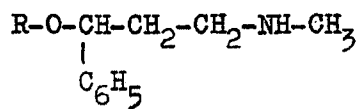
30 Concentración en microgramos/mililitro que bloquea el 50
por ciento de absorción de amina.



	R	Norepinefrina	Serotonina	Dopamina	
		0 0,48 micrómetro	0,1 micrómetro	0,2 micrómetro	
1		m-fluorfenilo	0,15	0,01	0,6
5		p-clorofenilo	0,3	0,03	1,3
		m-metoxifenilo	0,2	0,08	0,5
		m-trifluormetilfenilo	8	0,18	>100
		o-bromofenilo	--	0,1	5
		m-clorofenilo	0,02	0,15	2
10		p-trifluormetilfenilo	70	0,16	>100
		o-clorofenilo	0,45	0,2	0,2
		o-etilfenilo	>100	3,5	>100
		o-isopropilfenilo	1,5	>100	>100
		o-t-butilfenilo	1,5	40	>100
15		o-alilfenilo	1	0,8	50
		o-trifluormetilfenilo	70	0,16	100
		o-anisilo	0,3	2,6	20
		p-anisilo	7	1	3,6
		o-etoxifenilo	3	6	>100
20		o-fluorfenilo	0,05	0,3	0,35
		p-fluorfenilo	>100	1	0,45
		2,4-difluorfenilo	0,2	0,3	10

CUADRO 2

25



30

Concentración en microgramos por mililitro que bloquea el 50 por ciento de la absorción de amina.



	R	Norepinefrina	Serotonina	Dopamina	
		0,48 micrómetros	0,1 micrómetro	0,2 micrómetro	
1		p-trifluormetilfenilo	20	0,06	>100
5		m-clorofenilo	0,07	0,15	50
		fenilo	0,12	0,25	1
		o-alilfenilo	0,5	1	>100
		o-trifluormetilfenilo	6,0	2,5	>100
		o-anisilo	0,06	0,3	0,6
10		m-anisilo	0,15	4,5	0,45
		p-anisilo	0,16	0,01	-
		o-fluorfenilo	0,1	3,5	10
		m-fluorfenilo	0,05	0,8	4
		p-fluorfenilo	2	1	0,25
15		p-clorofenilo	0,8	0,2	>100
		2,4-difluorfenilo	>100	4,5	>100

Una demostración del efecto in vivo de los compuestos de esta invención para bloquear la absorción de serotonina, se efectuó indirectamente mediante el siguiente experimento, basándose en un experimento anterior de Meek y otros, Farmacología Bioquímica, 20, 707 (1971) quien encontró que los inhibidores de la absorción de serotonina impiden el agotamiento de la serotonina del cerebro ocasionada por la inyección de 4-clorometanfetamina. En nuestro procedimiento, se inyectó en las ratas, una cantidad de 4-cloroanfetamina que se sabe que agota el nivel de la serotonina del cerebro hasta aproximadamente 50 por ciento. Después de esta inyección, la droga protectora se inyectó a una dosis de 15 miligramos por kilogramos



1 del peso de la rata, intraperitonealmente y cuatro horas -
 después, se llevaron a cabo las determinaciones de los nive-
 les de la serotonina en el cerebro. En el Cuadro 3 que se
 da a continuación, la columna 1 proporciona el nombre de
 5 la droga empleada, y la columna 2 los niveles de serotoni-
 na en el cerebro en microgramos por gramo del tejido del -
 cerebro. Se emplearon cloroimipramina y N-desmetilimiprami-
 na como controles, puesto que Meek y otros (cita anterior)
 habían demostrado anteriormente que estas drogas eran capa-
 ces de impedir el agotamiento de la serotonina del cerebro
 10 por medio de la 4-clorometanfetamina.

CUADRO 3

Nombre de la Droga	Nivel de serotonina en el cerebro en microgramos por gramo
ninguna	0,33± 0,02
oxalato de 3-(p-trifluometilfenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo	0,69± 0,02
cloroimipramina	0,45± 0,03
desmetilimipramina	0,44± 0,03
control salino	0,70± 0,02

25 Como puede verse en el Cuadro 3, la 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo como la sal de oxalato impidió el agotamiento de la serotonina ocasionado por la inyección de 4-clorocanfetamina; y los niveles de serotonina del cerebro no podían distinguirse de aquellos de las ratas de control a quienes no se había proporcionado drogas. Los derivados correspondientes de amina terciaria y primaria, oxalato de 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropilamina de N,N-dimetilo y oxalato de 3-(p-trifluor



1 metilfenoxi)-3-fenilpropilamina proporcionaron resultados
semejantes. La amina secundaria también impidió el agota-
miento de la serotonina en el cerebro ocasionada mediante
la administración de alfa-etil-4-metil-m-triamina, pero no
5 el agotamiento de la noepinefrina.

Las drogas antideprimentes tricíclicas que se están vendiendo en la actualidad, inhiben la absorción de monoaminas mediante las neuronas del cerebro, la mayoría de las cuales son más eficaces para inhibir la absorción de norefinefrina. Muchos de los compuestos de esta in-
10 vención, se comportan de manera semejante, ya que bloquean la absorción de norefinefrina más efectivamente, que la absorción de serotonina. Las excepciones son los derivados de p-trifluormetilo anteriormente mencionados, siendo los
15 derivados de dimetilamino, monometilamino y la amina no - substituída, mucho más eficaces para inhibir la absorción de serotonina que para inhibir la absorción de norefinefrina. De esta manera, aún cuando los compuestos de esta in-
20 vención tienen claramente un potencial como compuestos antideprimentes, es evidente que la 3-(p-trifluormetilfenilo xi)-3-fenilpropilamina de n-metilo y sus análogos de amina terciaria y primaria, tendrán un tipo diferente de acción antideprimente que las drogas que se venden en la actuali-
25 dad. Los compuestos pueden también encontrar uso en el tratamiento de esquizofrenia de acuerdo con la hipótesis de - Wyatt y otros, Ciencia, 177, 1124 (1972), quienes pudieron producir una mejora de leve a moderada en 6 de los 7 pacien-
tes esquizofrénicos crónicos no diferenciados mediante la administración oral de 1-5-hidroxitriptofano, un precursor
30 de la serotonina.



1 Además de su utilidad como agentes sicotró-
picos, los compuestos anteriormente citados pueden también
encontrar uso para tratar transtornos del sueño, funciones
sexuales, apetito, función muscular, y función de la pitui-
5 taria. Todas estas funciones fisiológicas, se ha demostra-
do que están sujetas a la influencia de los sistemas neura-
les serotoninérgicos del cerebro.

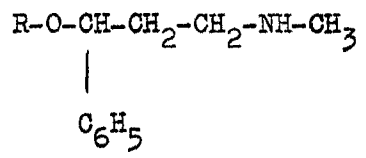
 En otro aspecto de su acción como drogas -
sicotrópicas, especialmente como antideprimentes, los com-
10 puestos de esta invención muestran actividad para antagoni-
zar la hipotermia inducida por la inyección de apomorfina y
también para antagonizar los efectos centrales de la tremo-
rina y oxotremorina, incluyendo la hipotermia. Además, los
compuestos son eficaces para invertir la hipotermia de re-
15 serpina, pero son menos eficaces para impedir la hipoter-
mia de la reserpina. A este respecto, las monometilaminas
de esta invención, por lo general son más activas para an-
tagonizar o invertir la hipotermia que sus análogos de di-
metilamino.

20 La prueba de antagonismo de hipotermia de
apomorfina, se lleva a cabo de la siguiente manera: los ra-
tones se inyectan con una dosis de apomorfina que se sabe
que reduce la temperatura del cuerpo hasta aproximadamente
25 4º C. El compuesto que se está probando se inyecta media
hora antes de la inyección de la apomorfina y las tempera-
turas se miden media hora después de la inyección. El gra-
do de antagonismo se expresa como un porcentaje de reduc-
ción (en comparación con los controles) de la disminución
de la temperatura que se produce mediante la inyección de
30 la apomorfina. La prueba de inversión de hipotermia de re-



1 serpina se lleva a cabo de la siguiente manera: grupos de
ratones se inyectan con reserpina y 16.5 horas después se
inyectan intraperitonealmente con dosis graduadas de la -
5 droga, siendo proporcionado un nivel de dosis diferente pa-
ra cada grupo de ratones. Las temperaturas se miden una -
hora después de la inyección de la droga que se está pro-
bando y de nuevo la eficacia de la droga se expresa como -
un porcentaje de disminución en la hipotermia que se indu-
ce mediante la inyección de reserpina en comparación con
10 el grupo de control. En los cuadros que se dan a continua-
ción, el cuadro 4 proporciona los resultados en las prue-
bas de antagonismo de apomorfina e hipotermia de inversión
de reserpina para las aminas secundarias de esta invención.
En el cuadro, la primera columna proporciona el substituto-
15 yente fijado al átomo de oxígeno en la posición 3 de la ca-
dena de propilamina; las columnas 2 a 4, el porcentaje de
antagonismo contra hipotermia de apomorfina a niveles de
dosis de 0,3, 1 y 3 miligramos por kilogramo, y las colum-
nas 5 a 7, el porcentaje de inversión de la hipotermia de
20 reserpina a los mismos niveles de dosis. El cuadro 5 pro-
porciona información semejante para los compuestos de dime-
tilamino de esta invención.

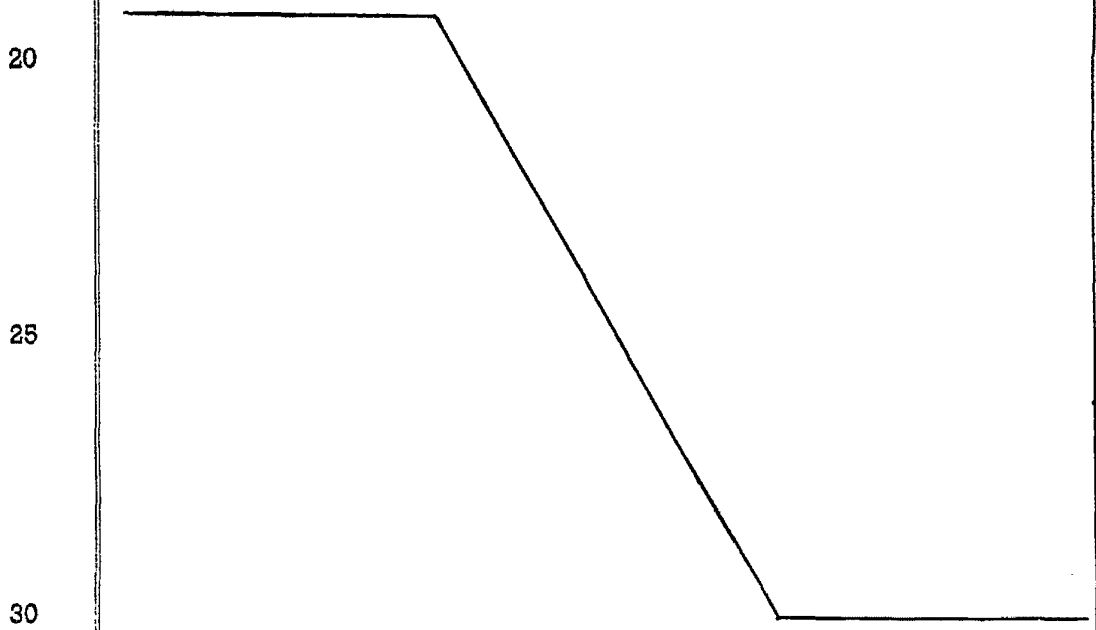
25 CUADRO 4



30

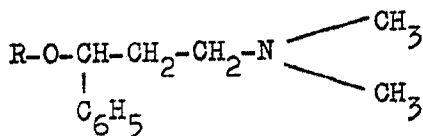


1	R	Porcentaje de Antagonismo						
		Apomorfina 30 mi. pre- viamente			Reserpina 60 minutos posteriormente			
		Dosificación en mg/kg.	0,3	1	3	0,3	1	3
5		fenilo	16	36	86	7	27	36
		o-alilfenilo	19	29	120	--	11	29
		o-trifluormetilfenilo	--	13	28	--	9	8
		p-trifluormetilfenilo	--	11	25	--	--	10
		2,4-difluorfenilo	20	53	64	13	17	27
10		o-anisilo	47	101	121	17	55	58
		m-anisilo	15	15	71	8	21	21
		p-anisilo	0	31	45	12	23	20
		o-fluorfenilo	13	57	87	10	8	34
		m-fluorfenilo	28	53	89	13	12	19
15		p-fluorfenilo	7	19	66	7	39	32
		m-clorofenilo	11	58	136	--	12	38
		p-clorofenilo	32	29	37	--	9	23

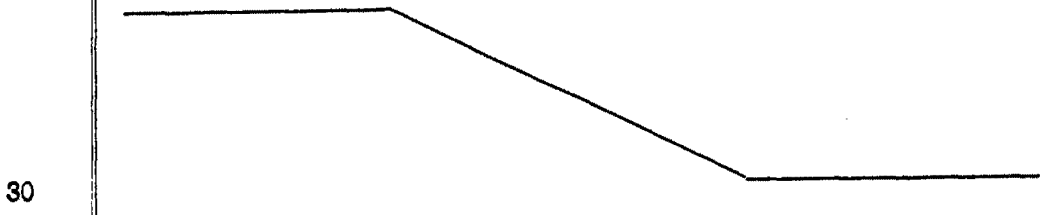




CUADRO 5



	R	Porcentaje de Antagonismo							
		Apomorfina 30 min. pre- viamente				Reserpina 60 minutos posteriormente			
	Dosificación en mg/kg.	0,3	1	3	10	0,3	1	3	10
	o-etilfenilo			20	74		17	13	35
10	o-isopropilfenilo	3	17	39	65	12	20	28	35
	o-alilfenilo			11	67				27
	o-trifluormetilfenilo		21	32	55				10
	p-trifluormetilfenilo				24				20
	2,4-difluorfenilo		26	55	98	23	11	12	30
15	o-anisilo		11	30	61		17	16	48
	m-anisilo		-12	-7	-5		-1	6	5
	p-anisilo				25				67
	o-etoxifenilo			13	76			16	40
	o-fluorfenilo		-10	11	31		-1	26	40
20	m-fluorfenilo			24	41			10	25
	p-fluorfenilo		26	63	116	14	10	24	49
	o-clorofenilo		-10	-17	57		3	4	25
	m-clorofenilo		0	13	66		9	10	21
	p-clorofenilo		7	43	85		5	11	29
25	o-bromofenilo		19	40	47			18	30





E. 1975

1 La inversión de la hipotermia de la reserpina y
el antagonismo de la hipotermia de apomorfina son pruebas
farmacológicas en donde son activas un cierto número de -
drogas antideprimentes, lanzadas al mercado, en particular
5 imipramina, amitriptilina, nortriptilina y desmetilimipra-
mina. Uno de los compuestos de esta invención, la 3-(o-me-
toxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo se ha encontra-
do que es una substancia antagónica o de inversión de la
hipotermia de apomorfina y reserpina, que tiene una acti-
10 vidad dentro del mismo orden de magnitud que las drogas
antideprimentes que existen en la actualidad en el merca-
do, anteriormente mencionadas. Este compuesto, cuando su -
efecto se mide 60 minutos después de la inyección de la -
apomorfina, a una dosis de 10 miligramos por kilogramo, -
15 proporciona una reducción del 100 por ciento de la hipo-
termia, así como lo hace la imipramina y la amitriptilina.
De manera semejante, la misma droga es extremadamente efi-
caz para invertir los efectos de la hipotermia de reser-
pina y se compara favorablemente a este respecto, con los
20 mismos cuatro compuestos antideprimentes actualmente en el
mercado, proporcionando un grado semejante de inversión -
de hipotermia que se mide a 60 y 120 minutos.

 Al manifestar su acción sicotrópica, los compues-
25 tos de esta invención, afectan también al comportamiento
de los animales entrenados, en una variedad de programas
de comportamiento. De nuevo, la actividad de los compues-
tos de esta invención en este tipo de prueba, es igual que
el de las drogas antideprimente conocidas, particularmen-
te la desmetilimipramina. Por ejemplo, la 3-(o-metoxifeno-
30 xi)-3-propilamina de N-metilo aumentó los regímenes de res-



1 puesta de los pichones en una relación fija, un programa
de intervalo fijo y persistió este efecto durante más
de 24 horas. Se obtuvo un efecto semejante con la desme-
tilimipramina aún cuando es posible que la duración en-
5 contrada fuera el resultado de entrenamiento bajo la in-
fluencia de la droga. Para el método, para la acción de
evitar Sidman, usando monos ardilla, la respuesta de los
monos aumentó a un nivel de dosis de 5 miligramos por -
kilogramo con la 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina de
10 N-metilo. De manera semejante, en monos en un programa
múltiple de relación fija e intervalo fijo, las respuestas
se redujeron a niveles de dosis de 2,5 o de 5 miligramos
por kilogramo de la droga. Con pichones entrenados bajo
un programa de relación de ajuste, las drogas de esta in-
15 vención afectan el comportamiento de la misma manera, que
la droga antideprimente en el mercado, la desmetilimipra-
mina (DMI). En esta prueba, las drogas con este tipo de -
actividad no afectan marcadamente el regimen de la respues-
ta, pero la pauta se disminuye tal y como se refleja en -
20 una respuesta aumentada por refuerzo. Sin embargo, la 3-(o-
metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo proporcionó
un porcentaje de aumento significativo en la relación de
las respuestas, con respecto a los refuerzos a niveles de
dosis de una cuarta parte de aquella requerida por la DMI
25 para producir un aumento semejante. Los resultados ante-
riormente citados, son compatibles con la acción antide-
primente.

30 Finalmente, los compuestos de esta invención no -
tienen los efectos significativos de antiserotonina, an-
tihistamínicos y anticolinérgicos cuando se prueban en -



1 tiras de músculo aisladas usando procedimientos de labora-
torio rutinarios. De nuevo, hay una diferencia entre la -
3-(o-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina de N-metilo en com-
paración con la desmetilimizipramina, cuyo último compuesto
5 era 150 veces más potente que un agente antihistaminico -
y anticolinérgico y tres veces más potente que el agente
de antiserotonina. En gatos anestesiados, la inyección -
intravenosa de amitriptilina y otras drogas antideprimer-
tes tricíclicas, del mercado, ocasiona una ampliación del
10 complejo QRS del electrocardiograma, indicando un retardo
en la conducción intraventricular. La 3-(o-metoxifenoxi)-
-3-fenilpropilamina, afecta el electrocardiograma de mane-
ra semejante, pero a dosis considerablemente más elevadas
de las encontradas con las drogas antideprimentes, en el
15 mercado, que se mencionan con anterioridad.

Al someter a pruebas a los seres humanos que pa-
decen de varias sicosis, que tienen un componente depri-
mente, los compuestos de esta invención pueden administrar
se oral o parenteralmente. En cualquier caso, se prefiere
20 usar una sal de adición de ácido del compuesto formado -
con un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable. Para
objetos de administración oral, la sal puede mezclarse
con excipientes farmacéuticos normales, y colocarse en -
cápsulas de gelatina telescópicas. De manera semejante, el
25 compuesto puede mezclarse con almidón, aglutinantes, etc,
y formularse en pastillas, cuyas pastillas pueden enmues-
carse para facilidad de administración por dosis divididas.
Para administración parenteral, una sal soluble en agua -
30 del compuesto de esta invención, cuya sal es farmacéutica-
mente aceptable, se disuelve en una solución isotónica y -

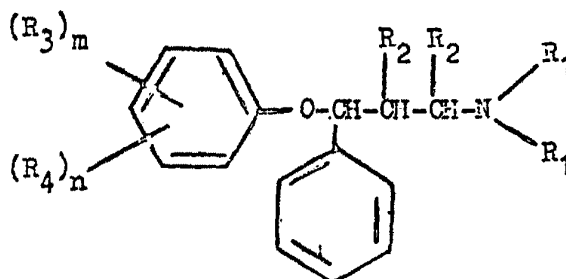


1 se administra intramuscular, intravenosa o subcutáneamente.
 Para administración crónica, se prefiere naturalmente las
 formas farmacéuticas orales. El nivel de la dosis debe
 5 variar de 1 a 50 miligramos por dosis que se administra de
 una a cuatro veces al día, con una dosificación diaria to-
 tal de 1 a 200 miligramos por día por ser humano.

En resumen la Patente de Invención que se solici-
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para preparar los com-
 puestos de 3-ariloxi-3-fenilpropilamina de la fórmula I



I

15 en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente hidró-
 geno o metilo; R_3 y R_4 son halo, trifluormetilo, alquilo
 20 de C_2 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_3 o alquenilo de C_3 a C_4 ; y
 n y m son 0, 1 o 2, con la limitación de que ambos n y m
 no son 0 cuando ambos R_1 son metilo, y ambos R_2 son hidró-
 25 geno; y las sales de adición de ácido de los mismos que -
 se forman con ácidos farmacéuticamente aceptables; carac-
 30 terizado por hacer reaccionar una 3-fenil-3-halopropilami-
 na de N,N-dimetilo con un fenol; y si se desea desmetilar
 la dimetilamina obtenida de esta manera, para proporcionar
 el compuesto de monometilamina correspondiente; o hacer -
 reaccionar un 3-cloro-1-(fenoxi sustituido)-propilbenceno
 con una amina de la fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \diagup R_1 \\ \diagdown R_1 \end{matrix}$, o con una azida de -

[Handwritten signature]



1 sodio seguido por reducción con borohidruro de sodio, y si
se desea, formar una sal de adición de ácido con un ácido -
farmacéuticamente aceptable.

5 2. El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropila-
mina de N-metilo, caracterizado por hacer reaccionar la -
3-fenil-3-cloropropilamina de N,N-dimetilo con p-trifluor-
metilfenol; y desmetilar la misma.


10 3. El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar hidrocioruro de 3-(p-trifluormetilfenoxi)
-3-fenilpropilamina de N-metilo, caracterizado por hacer
reaccionar 3-fenil-3-cloropropilamina de N,N-dimetilo con
p-trifluormetilfenol- desmetilar el mismo y formar la sal -
de hidrocioruro.

15 4. El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 3-(o-metoxifenoxi)-3-fenil-propilamina de
N-metilo caracterizado por hacer reaccionar el 3-cloro-1-
(o-metoxifenoxi) propilbenceno con metilamina.

20 5. El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar el hidrocioruro de 3-(o-metoxifenoxi)-3-
fenilpropilamina de N-metilo caracterizado por hacer reac-
cionar el 3-cloro-1-(o-metoxifenoxi) propilbenceno con meti-
lamina; y formar la sal de hidrocioruro.

25 6. El procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 3-(2,4-difluorfenoxi)-3-fenilpropilamina
de N-metilo, caracterizado por hacer reaccionar el 3-cloro-
1-(2,4-difluorfenoxi)-3-fenilpropilbenceno con metilamina.

7. El procedimiento según la reivindicación 1,
para preparar 3-(m-fluorfenoxi)-3-fenilpropilamina de N-me-
tilo, caracterizado por hacer reaccionar 3-cloro-1-(m-fluor

 30



1975

1

fenoxi)-3-fenilpropilbenceno con metilamina.

5

8. El procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 3-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilpropilamina, caracterizado por hacer reaccionar 3-cloro-1-(p-trifluormetilfenoxi)-3-fenilbenceno con una azida de sodio - seguida por reducción con borchidruro de sodio.

10

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS 3-ARILOXI-3-FENILPROPILOAMINA".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 Enero de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. 

20

25