

Nº 438.767

Int. Cl.: C07C // A61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES.

RESIDENCIA: 14th Street and Sheridad Road, NORTH

CHICAGO, Illinois 60064 ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS

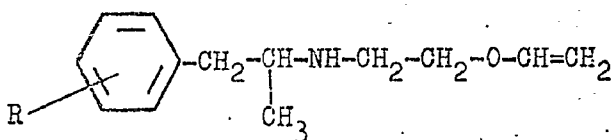
DERIVADOS DE FENETILAMINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 481.626 del 21.6.74

" 498.013 del 16.8.74

RESUMEN DE LA INVENCION

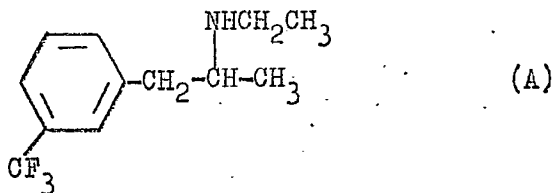
1 Nuevas N-viniloxietil- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenétilaminas representadas por la fórmula:



10 donde R es H, halógeno o CF<sub>3</sub> y sales de adición de ácido de las mismas. Los compuestos son útiles como depresores del apetito.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los supresores del apetito comúnmente producen efectos secundarios tales como actuar como estimulantes. Un supresor del apetito introducido hace relativamente poco, comúnmente conocido por fenfluramina y que responde a la siguiente fórmula:



25 actúa como sedante en lugar de estimulante (Nursing 74, Enero, págs. 15 y 16). Los informes indican que la fenfluramina, cuando se toma antes de las comidas, reduce consistentemente los niveles de glucosa posteriores a la absorción al iniciarse la madurez y en los diabéticos que requieren insulina y, a diferencia de otros agentes hipoglicémicos, parece aumentar la tolerancia de la glucosa en los diabéticos sin producir efectos secundarios indeseables, "Hypoglycemic Action of Fenfluramine in Diabetics Mellitus", J.R. Turtle y colabora-

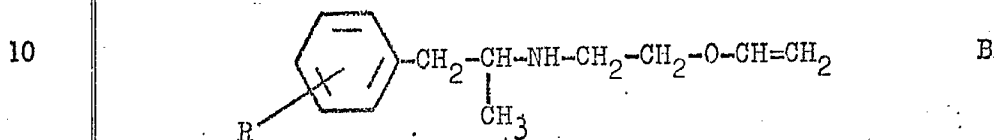
30

1 dores, Diabetes, 22:858-867, Noviembre 1973.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención se refiere a nuevas fenetilaminas y más especialmente a nuevas N-viniloxietil- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenetilaminas y sales de adición de ácido de las mismas, que son útiles como depresores del apetito.

Los compuestos de esta invención son representados por la fórmula:

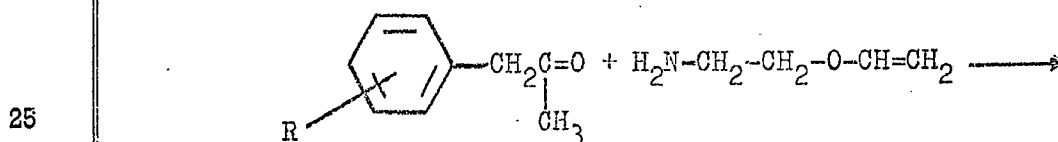


15 donde R es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo y sus sales de adición de ácidos.

El término "halógeno", en el sentido utilizado aquí, incluye cloro, flúor, bromo y yodo.

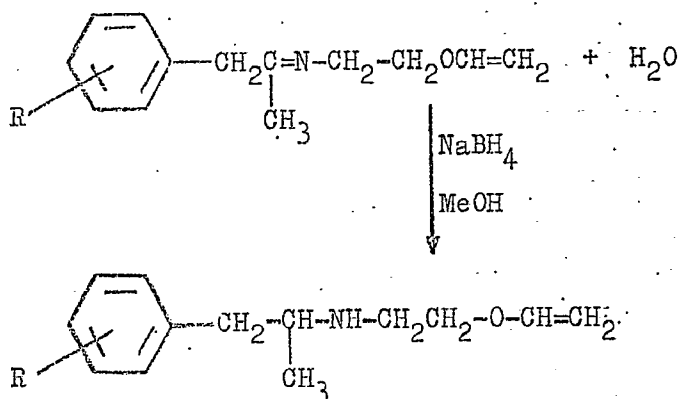
Los compuestos son útiles como depresores del apetito cuando se administran por vía oral a los mamíferos, a dosis de 5 a 20 mg/kg de peso corporal, diariamente.

20 La preparación de los compuestos de esta invención está representada por la siguiente secuencia de reacción:



1

5



10

Los materiales de partida pueden ser preparados por métodos muy conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor esta invención:

EJEMPLO 1

N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -fenetilamina

15

20

25

30

Se calienta a reflujo bajo un separador de agua Dean-Stark, hasta que se ha separado la cantidad teórica de agua (alrededor de 4 horas), una solución de 40,2 g (0,3 moles) de fenilacetona, 26,2 g (0,3 moles) de éter 2-amincetilvinílico y 200 cc de benceno anhidro. Transcurrido este tiempo, se separa el benceno a vacío y la imina cruda resultante se recoge en 450 cc de metanol seco. A esta solución se añaden 22,6 g (0,6 moles) de borohidruro sódico, poco a poco a lo largo de un periodo de media hora. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Se separa el metanol a vacío, se añaden sucesivamente 300 cc de agua, 150 cc de hidróxido potásico al 20 % y 60 g de hidróxido potásico y el aceite resultante se extrae con éter. Después de secar la solución etérea sobre sulfato magnésico anhidro, filtrar y concentrar el aceite resultante, se destila. Se obtienen 32,5 g (rendimiento: 64 %) del producto

1 en forma de aceite incoloro, p.e. 100-102°/1,5 mm;  $n_D^{25}$  1,5070.

EJEMPLO 2

5 Se prepara N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-clorofenil)etilamina a partir de 4-clorofenilacetona y éter 2-aminoetilvinílico por el método del Ejemplo 1 para dar el producto (rendimiento: 58 %) en forma de aceite incoloro, p.e. 103-104°/0,4 mm;  $n_D^{25}$  1,5199.

EJEMPLO 3

10 Hidrocloruro de N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-clorofenil)-etilamina

15 Se enfría en un baño de hielo una solución de 12,0 g (0,050 moles) de amina en 50 ml de éter anhidro. Después se añaden lentamente 28 ml de una solución 1,2N de etanol-HCl. Después de enfriar durante una hora en un baño de hielo, el producto se recoge por filtración y se lava con éter anhidro. Se obtienen 9,3 g (67,5 %), p.f. 142-143°. La sal es soluble en agua.

<u>Análisis elemental</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	56,53	56,38
H	6,93	7,23
N	5,07	5,09

EJEMPLO 4

25 Se prepara N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-trifluorometilfenil)etilamina a partir de 3-trifluorometilfenilacetona y éter 2-aminoetilvinílico de acuerdo con el método del Ejemplo 1. El producto se obtiene con un rendimiento del 32 %, en forma de aceite incoloro, p.e. 81-83°/0,5 mm;  $n_D^{25}$  1,4650.

EJEMPLO 5

Hidrocloruro de N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-trifluormetil-  
fenil)fenetilamina

Una solución de 12,4 g (0,0454 moles) de la amina en  
50 ml de éter anhidro se trata con 25 ml de HCl etanólico  
1,2N a la temperatura del baño de hielo. Después de enfriar  
durante la noche a  $-20^{\circ}$ , se recoge el producto por filtración  
y se lava con éter anhidro. Se obtienen 11,2 g (80 %), p.f.  
117-118,5 $^{\circ}$ . La sal es soluble en agua.

<u>Análisis elemental</u>	<u>Calculado</u>	<u>Encontrado</u>
C	54,29	54,17
H	6,18	6,27
N	4,52	4,54

EJEMPLOS 6-8

Los siguientes compuestos se preparan por el método  
del Ejemplo 1:

N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(2-fluorfenil)etilamina a partir  
de 2-fluorfenilacetona y éter 2-aminoetilvinílico

N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3-yodofenil)etilamina a partir  
de 3-yodofenilacetona y éter 2-aminoetilvinílico

N-(2-viniloxietil)- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(4-bromofenil)etilamina a partir  
de 4-bromofenilacetona y éter 2-aminoetilvinílico.

Aunque los compuestos de esta invención pueden ser  
administrados por sí solos, es decir, como único componente  
de una cápsula llena, se prefiere formular los compuestos en  
varias formas de dosificación adecuadas para la administra-  
ción oral, como tabletas, jarabes y similares. Estas formas  
de dosificación se preparan por métodos muy conocidos en la  
técnica y generalmente contienen un vehículo o diluyente far-  
macéuticamente aceptable como lactosa, almidón o sacarosa, jun

1 to con agentes lubricantes como estearato magnésico y agentes  
aromatizantes y edulcorantes y similares.

5 Los componentes de esta invención, especialmente los  
hidrocloruros de los compuestos de fórmula B donde R es Cl o  
CF<sub>3</sub>, presentan unas propiedades estimulantes mínimas y son  
considerablemente menos tóxicos que la fenfluramina y consi-  
derablemente más potentes como ilustran los siguientes datos.

Toxicidad aguda en ratas

10 Como ilustra la Tabla I, los hidrocloruros de los com-  
puestos de fórmula B, donde R es Cl o CF<sub>3</sub>, son aproximadamen-  
te cuatro veces menos tóxicos que la fenfluramina.

TABLA I

Reducción del consumo de alimento en ratas

15	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, g/kg, vía oral</u>	<u>Relación de mortalidad</u>
	Fenfluramina	0,1	0/6
		0,2	2/6
		0,25	4/6
		0,3	5/6
20	DL <sub>50</sub> calculada: 0,225 g/kg (0,19-0,26)		
	Sal HCl, R = Cl	0,25	0/6
		0,5	1/6
		1,0	3/6
		1,25	4/6
25		1,50	5/6
		2,00	6/6
	DL <sub>50</sub> calculada: 0,95 g/kg (0,658-1,333)		
	Sal HCl, R = CF <sub>3</sub>	0,5	0/6
30		0,75	1/6

1

TABLA I (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, g/kg, vía oral</u>	<u>Relación de mortalidad</u>
	0,85	2/6
	1,0	4/6
	2,0	5/6

5

DL<sub>50</sub> calculado: 1,01 g/kg (0,765-1,333)

10

La Tabla II contiene el porcentaje de variación del consumo diario medio de alimento a varios niveles de dosificación después de la administración de fenfluramina o de los hidroclouros de los compuestos de fórmula B donde R es Cl o CF<sub>3</sub>, así como la dosis en miligramos por kilogramo necesaria para reducir la toma de alimentos en un 50 % (DE<sub>50</sub>). Los datos indican que el compuesto donde R es Cl es aproximadamente 2,5 veces más potente que la fenfluramina mientras que el compuesto donde R es CF<sub>3</sub> es casi 1,2 veces más potente. En este estudio, las drogas fueron administradas una hora antes de tomar el alimento al quinto día de una toma regular de alimento, a dosis de 5, 10 y 20 mg/kg, siendo medicadas 5 ratas a cada nivel y sirviendo 15 ratas como controles.

15

20

TABLA II

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, g/kg, vía oral</u>	<u>Porcentaje de varia- ción con respecto al valor de control en el consumo diario medio de alimentos</u>
Fenfluramina	5	-18,7
	10	-39,3
	20	-50,5
DE <sub>50</sub> calculada: 20,7 mg/kg		
Sal HCl, R = Cl	5	-24,5
	10	-53,5
	20	-87,3

25

30

1

TABLA II (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, g/kg, vía oral</u>	<u>Porcentaje de variación con respecto al valor de control en el consumo diario medio de alimen- tos</u>
DE <sub>50</sub> calculada: 7,7 mg/kg		
Sal HCl, R = CF <sub>3</sub>	5	-22,9
	10	-28,3
	20	-76,0

DE<sub>50</sub> calculada: 17,4 mg/kg

10

COMPENDIO

<u>Compuesto</u>	<u>DE<sub>50</sub> calculada<sup>†</sup></u>	<u>Potencia relativa</u>
Fenfluramina	20	1
R = Cl, sal HCl	7,7	2,5
R = CF <sub>3</sub> , sal HCl	17,4	1,2

15

<sup>†</sup> DE<sub>50</sub>: Dosis (mg/kg) necesaria para reducir la toma de alimento en un 50 %.

20

Efecto del tratamiento previo con fenfluramina y las sales HCl de los compuestos de fórmula B donde R es Cl o CF<sub>3</sub> sobre los lípidos y la glucosa del suero de rata inducidos por una purga con aceite de oliva, se estudió y encontró que inhibía el brusco aumento de los triglicéridos.

25

Se ha señalado que el tratamiento de las ratas con fenfluramina provoca un rápido aumento de la concentración de ácidos grasos libres del plasma (Bizzi, A. y colaboradores). Amphetaminas and Related Compunds, Raven Press, New York, (1970). A pesar de los mayores niveles de ácidos grasos, la droga también produce una disminución de los triglicéridos del plasma en los animales alimentados por no en los que están en ayunas (Garattini, S. y colaboradores).

30

1 Advan. Exp. hud. Biol, 26, 103 (1972). El efecto reductor de  
los triglicéridos de la fenfluramina ha sido relacionado,  
por lo menos parcialmente, con la inhibición de la absorción  
intestinal de triglicéridos (Bizzi, A. y colaboradores). J.  
5 Pharmacol, 23, 131 (1973). Se ha demostrado que el brusco  
aumento de los triglicéridos del plasma varias horas después  
de la purga con aceite de oliva es inhibido mediante un tra-  
tamiento previo de las ratas con fenfluramina.

10 El presente estudio se destinó a comparar los efec-  
tos de la fenfluramina y de las sales HCl de los compuestos  
de fórmula B donde R = Cl y CF<sub>3</sub> sobre los parámetros de glu-  
cosa y lípidos del suero en ratas macho, después de una co-  
mida de aceite de oliva.

Métodos

15 Veinticuatro ratas macho de la variedad Sprague  
Dawley (200-250 g) se dividieron en ocho grupos como sigue:

Tratamiento previo			
<u>Droga</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Aceite de oliva</u>	<u>Número de ratas</u>
20 Ninguna	-	-	3
Ninguna	-	+	3
Fenfluramina	20	+	3
R = Cl, sal HCl	20	+	3
R = CF <sub>3</sub> , sal HCl	20	+	3
25 *	20 ml/kg mediante purga.		

30 Los animales no se mantuvieron en ayunas. En los ca-  
sos indicados, las ratas fueron tratadas previamente (por  
vía intraperitoneal) con la droga apropiada, 2 horas antes  
de la administración del aceite de oliva. Tres horas después  
del tratamiento con aceite de oliva, los animales fueron  
anestesiados con éter y se obtuvieron muestras de sangre por

1 punción cardíaca del corazón expuesto. En cada caso, el  
tiempo total de tratamiento fué de 5 horas.

Resultados

5 En la Tabla III se da un resumen de los parámetros  
del suero medidos después del periodo experimental de 5 ho-  
ras. Los datos indican lo siguiente:

1. Todos los animales que recibieron aceite de oli-  
va solo o aceite de oliva y droga presentaron un aumento de  
2,5-3,3 veces en los ácidos grasos libres del suero en com-  
paración con las ratas de control no tratadas. La elevación  
10 de los ácidos grasos libres está relacionada probablemente  
tanto con el aceite como con las drogas.

2. Las sales HCl de los compuestos de fórmula B don-  
de R es Cl o  $CF_3$  eran comparables a la fenfluramina en la  
15 inhibición del aumento de los triglicéridos del suero indu-  
cido por la purga con aceite de oliva (50-55 % del grupo tra-  
tado con aceite).

3. El aumento en los niveles de glicerol en suero,  
inducido por el aceite de oliva, fué solo ligeramente inhibi-  
do por el tratamiento previo con las drogas (16-35 %).  
20

4. Las concentraciones de glucosa en suero permane-  
cieron relativamente inalteradas en los grupos de control y  
tratados.

5. Bajo estas condiciones, el aceite de oliva apa-  
rentemente indujo un aumento del 45 % en el colesterol séri-  
co. Este aumento no fué afectado por el tratamiento previo  
con fenfluramina pero fué reducido en un 14-19 % por las sa-  
les HCl y los compuestos de fórmula B donde R es Cl o  $CF_3$ .  
25

30



TABLA III

Tratamiento previo	Aceite de oliva	Acidos grasos libres del suero, $\mu$ Eg/litro	Concentración en suero (mg.%)			
			Triglicéridos	Glicerol	Colesterol	Glucosa
Ninguno	-	302 $\pm$ 13	46 $\pm$ 3	1,3 $\pm$ 0,20	97 $\pm$ 6	146 $\pm$ 10
Ninguno	+	736 $\pm$ 55	135 $\pm$ 36	2,5 $\pm$ 0,20	141 $\pm$ 4	156 $\pm$ 7
Fenfluramina	+	919 $\pm$ 61	61 $\pm$ 1	1,6 $\pm$ 0,10	140 $\pm$ 3	160 $\pm$ 9
R = Cl, sal HCl	+	780 $\pm$ 66	62 $\pm$ 7	1,8 $\pm$ 0,30	116 $\pm$ 8	159 $\pm$ 1
R = CF <sub>3</sub> , sal HCl	+	870 $\pm$ 61	62 $\pm$ 13	2,1 $\pm$ 0,40	122 $\pm$ 10	159 $\pm$ 7

1

5

10

15

20

25

30

TABLA III

<u>Tratamiento previo</u>	<u>Aceite de oliva</u>	<u>Acidos grasos libres del suero, <math>\mu</math>Eq/litro</u>	<u>Conc Triglicéridos</u>
Ninguno	-	302 $\pm$ 13	46 $\pm$ 3
Ninguno	+	736 $\pm$ 55	135 $\pm$ 36
Fenfluramina	+	919 $\pm$ 61	61 $\pm$ 1
R = Cl, sal HCl	+	780 $\pm$ 66	62 $\pm$ 7
R = CF <sub>3</sub> , sal HCl	+	870 $\pm$ 61	62 $\pm$ 13

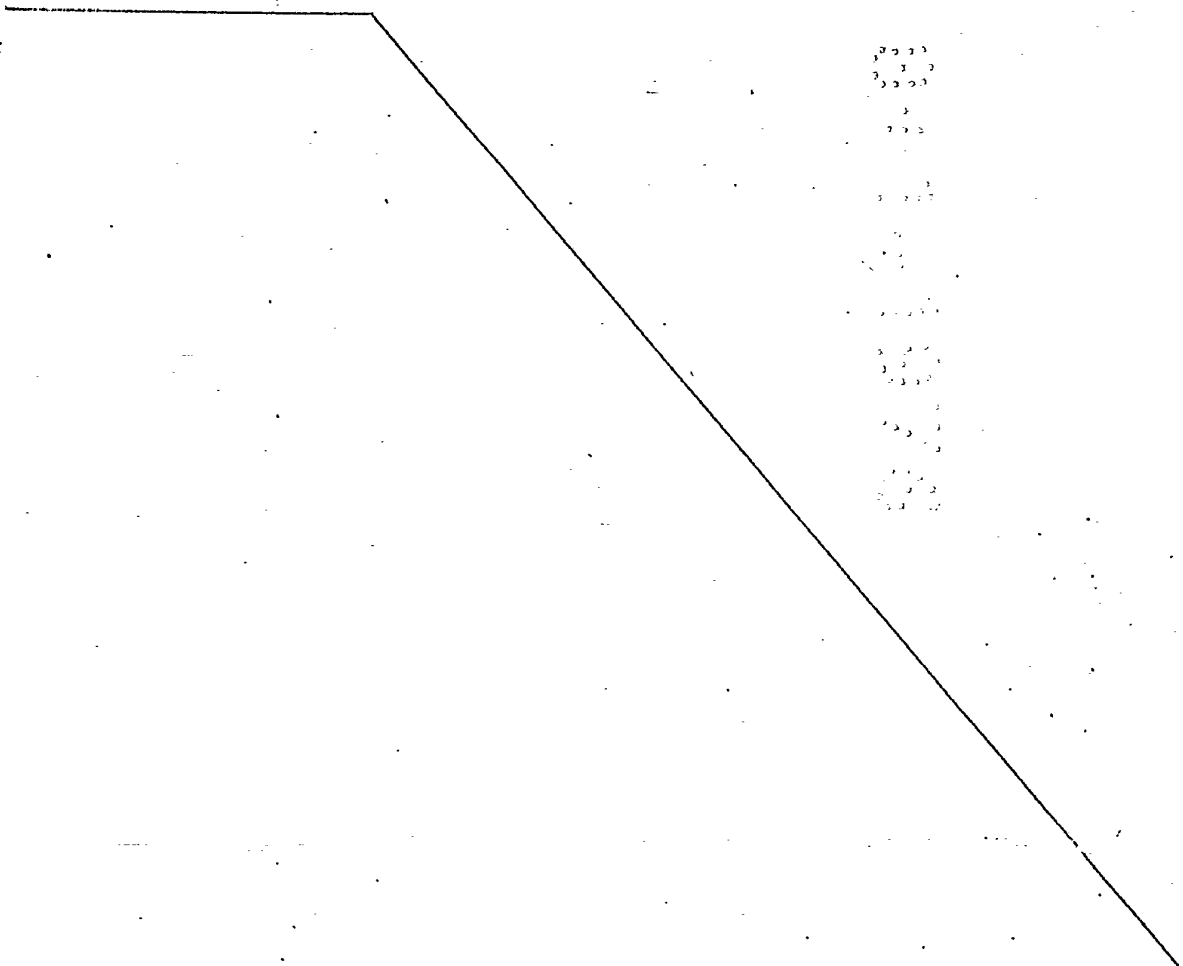
10

15

20

25

30





1 Ensayo de evitación Sidman en la rata

5 El compuesto fenfluramina y la sal HCl del compuesto de fórmula B donde R es Cl fueron estudiados mediante el ensayo de evitación Sidman. Los datos relativos a los estudios con fenfluramina indican todas las dosis para ser eficaces en la producción de resultados significativos. La administración de fenfluramina produjo resultados indicativos de compuestos amfetamínicos, el mismo aumento en la velocidad de respuesta y la reducción consiguiente de la velocidad de shock. La sal HCl del compuesto de fórmula B donde R es Cl, no afecta significativamente al comportamiento en general, produciendo solamente una brusca disminución de la velocidad de shock y permaneciendo estable la velocidad de respuesta.

15 La fenfluramina fué utilizada como compuesto patrón con fines comparativos en el estudio de las drogas supresoras del apetito. Los efectos del comportamiento inducido por la droga son evaluados utilizando la técnica de evitación de Sidman (Sidman. M., J.Comp.Physiol.Psychol. 46:253-261, 1953).

20 Unas ratas macho de caperuza negra, de la variedad Long Evans (Simonsen Labs), con un peso aproximado de 500 g, se introducen individualmente en cámaras experimentales de roedores Lehigh Valléy Electronics. Las sesiones (día/noche) duran respectivamente 7,5 y 14 horas. El paradigma consiste en dos intervalos temporales distintos durante ninguno de los cuales la rata recibe ninguna sugestión exteroceptiva. La cantidad de tiempo que transcurre entre shocks designa el intervalo shock-shock, es de una longitud fija predeterminada (10 segundos) y está programada mediante un cronómetro reciclador. Cuando la rata responde presionando una palanca, se termina el intervalo shock-shock y comienza el intervalo res

1 puesta-shock. Este intervalo también es de longitud fija pre-  
determinada (30 segundos) y está programado por un cronómetro  
reciclador. Nunca operan simultáneamente ambos cronómetros.  
El intervalo respuesta-shock comienza de nuevo cada vez que  
5 la rata responde sobre la palanca. Si el intervalo debe trans-  
currir sin que la rata responda, se administra un shock (0,5  
segundos, 10 mA) a través del piso de rejilla y termina el  
intervalo respuesta-shock y comienza el intervalo shock-shock.

10 Los efectos de la droga son evaluados como porcentaje  
de desviación del comportamiento de la rata de su velocidad  
de base (respuestas/minuto y shocks/minuto). Estos efectos  
son analizados en segmentos de 15 minutos y se determina un  
porcentaje de desviación global (índice de respuesta e índice  
de shock).

15 TABLA IV

Los resultados indicados en la siguiente tabla se ba-  
san en una dosis oral de 8 mg/kg.

Número de ratas: 4

Duración de la sesión: 7,5 horas

20

<u>Compuesto</u>	<u>Velocidad de respuesta</u>	<u>Velocidad de shock</u>
Fenfluramina	+15	-50
R = Cl, sal HCl	+7	-55

25 A 8 mg/kg, la fenfluramina presenta un efecto similar  
al de la anfetamina sobre el comportamiento mientras que la  
sal HCl del compuesto de fórmula B donde R es Cl no afecta  
significativamente al comportamiento excepto en el parámetro  
de velocidad de shock que es reducido.

Ensayos sintomatológicos en el ratón

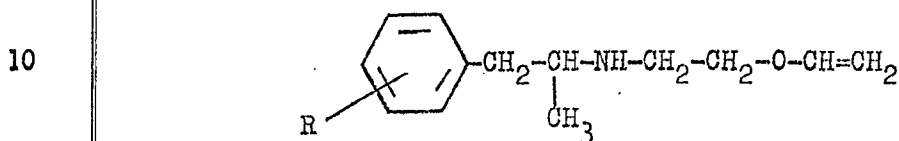
30 En contraste con la fenfluramina y la metanfetamina  
que presentan efectos estimulantes a dosis pequeñas (10-50 mg/

1 kg), solamente se observó un débil efecto estimulante a dosis altas (300-1000 mg/kg) en el caso de la sal HCl del compuesto de fórmula B donde R es Cl.

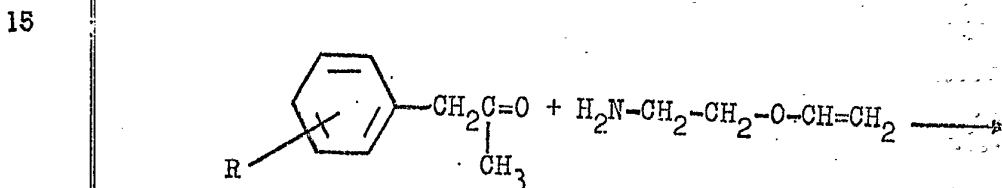
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

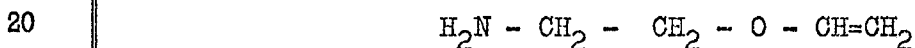
1. Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de fenetilamina de fórmula:



donde R es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo y sus sales de adición de ácido, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



y después reducir el compuesto obtenido con borohidruro sódico en metanol.

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es N-(2-viniloxietil)-4-metil-β-fenetilamina.

3. Un compuesto según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es N-(2-viniloxietil)-4-metil-β-(4-clorofenil)etilamina.

30 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el compuesto se obtiene en forma de sal hidrocloruro.

1           5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don  
de el compuesto obtenido es N-(2-viniloxietil)-4-metil-8-  
(3-trifluormetilfenil)fenetilamina.

5           6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, don  
de el compuesto se obtiene en forma de sal hidrocioruro.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE FENE-  
TILAMINA.

10           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 20 junio de 1.975  
BERNARDO UNGRIA

P.P.

15  
20  
25  
30

