

439.491

Clas. COTE/A61K

PATENTE DE INVENCION

Ref: SPA - 1426 A I.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENILMETOXIETIL-
AMINAS.

=====

Solicitante: GIST-BROCADES N.V., entidad holandesa, residente en
Wateringseweg 1, Delft, Holanda.

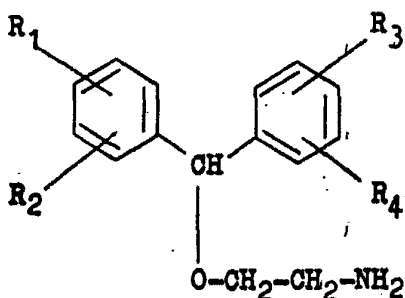
=====

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para la preparación de éteres básicos y sales
de adición de ácido de los mismos, que son terapéuti-
camente útiles.

5

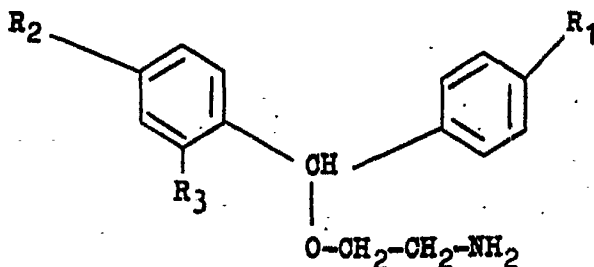
Los éteres obtenidos mediante el procedimien

to de la presente invención son difenilmetoxietilaminas sustituidas. Este tipo de compuestos se conoce, inter alia, a partir de la Patente británica nº 1.219.609, Patente francesa nº 1.377.277 y Patente USA No. 3.032.556. Dichas patentes describen compuestos de fórmula general:



en la que los símbolos R_1-R_4 , que son iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo inferior.

Los éteres de fórmula I han sido descritos como que solamente son útiles como intermediarios para compuestos terapéuticamente útiles. Ahora, inesperadamente, se ha descubierto que ciertos compuestos que caen dentro de la fórmula I y que tienen la estructura:



en la que R_1 representa un átomo de fluor, bromo o cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor y R_3 representa un átomo de hidrógeno, de fluor o de cloro, con la

condición de que R_3 es un átomo de hidrógeno cuando R_2 es un átomo de fluor, R_1 es un átomo de fluor cuando R_3 es un átomo de cloro y R_1 es un átomo de fluor o bromo cuando R_2 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno y sus sales de adición de ácido, poseen propiedades terapéuticas por derecho propio.

Los éteres de fórmula general II, son nuevos compuestos y como tales, junto con sus sales de adición de ácido, constituyen la característica mas importante de la invención.

Los éteres de fórmula II muestran valiosas actividades biológicas, que indican que los compuestos poseen propiedades dopaminérgicas. Los compuestos inducen el comportamiento social denominado "grotesco" en las ratas (A.J.J.C. Lammers y J.M. van Rossum, Eur. J. Pharmacol. 5, 103-106 (1968)). Dichos éteres poseen propiedades antagonistas de la reserpina y α -metil-p-tirosina y provocan el comportamiento contorsionante en las ratas con lesiones estriatales unilaterales (N.E. Anders et al., Acta Pharmacol. et Toxicol., 24, 263-274 (1966)). La catalépsia inducida por haloperidol, la cual es de origen dopaminérgico, es más fuertemente antagonizada que la catalépsia causada por clorpromazina, la cual es de un tipo más adrenérgico. Estas actividades son típicas para los compuestos similares a L-Dopa y apomorfina. Sin embargo, los éteres de fórmula II no provocan vómitos cuando se administran a perros. Por consiguiente, los éteres de fórmula II constituyen unos agentes útiles para combatir la enfermedad de Parkinson.

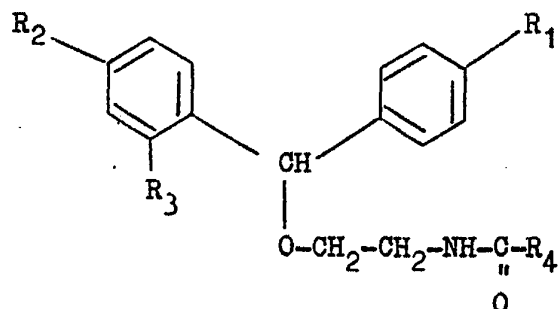
Los éteres más activos, y en consecuencia más preferidos, son aquellos de fórmula II en la cual R_2 ó R_3 representa un átomo de fluor y R_1 representa un átomo de fluor o

de cloro, y particularmente los compuestos 2- $\left[\text{bis}(p\text{-fluorfenil)metoxi} \right]$ etilamina, 2- $\left\{ \left[p\text{-cloro-}\alpha\text{-(p-fluorfenil)encil} \right] \right.$
oxi } etilamina y 2- $\left\{ \left[o\text{-fluor-}\alpha\text{-(p-fluorfenil)encil} \right] \right.$
etilamina y sus sales de adición de ácido.

5 Para emplearse como terapéuticos, los éteres de fórmula II pueden usarse como bases o como sales de adición de ácido que contienen aniones no tóxicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidroháluros, sulfatos, oxalatos, tartratos, fumaratos, citratos, maleatos, succinatos y lactatos.

10 Las bases o sales de adición de ácido no tóxicas de las mismas, pueden administrarse oral o parenteralmente en un vehículo farmacológicamente aceptable, de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada. En los adultos, la dosis oral será de 10 a 100 mg por día.

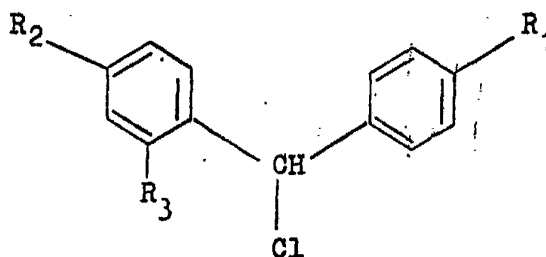
15 El procedimiento de la invención para preparar los éteres de fórmula II, comprende hidrolizar una amida de fórmula general:



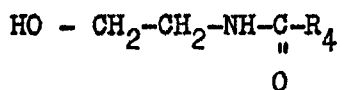
25 en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo, y R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente. La reacción se efectúa preferentemente refluyendo la amida en un alcohol, tal como etanol, con una base, tal como hidróxido sódico.

30

Los materiales de partida de fórmula III pueden prepararse haciendo reaccionar un cloruro de difenilmetilo sustituido de fórmula general:



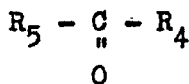
en la cual los símbolos se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula general:



V

en la que R_4 se define como anteriormente. La reacción se efectúa preferiblemente refluendo los reactantes en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o tolueno, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina).

Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse reemplazando un átomo de hidrógeno del grupo amino del aminoetanol por un grupo $\underset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}} - \text{R}_4$ mediante un método conocido per se para la acilación de aminas primarias. El aminoalcohol por ejemplo, puede hacerse reaccionar con un éster o haluro de ácido de fórmula general:



VI

en la que R_5 representa un átomo de halógeno o un grupo alcoxi. La reacción puede efectuarse refluendo una mezcla de

los reactantes, disolviéndose, si es necesario, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o tolueno.

Las sales de adición de ácido de los éteres de fórmula II, pueden prepararse mediante métodos conocidos per se. Por ejemplo, la base puede tratarse con la cantidad equivalente del ácido en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dietílico.

Por el término "métodos conocidos per se" tal como se utiliza en esta Memoria, se quiere dar a entender métodos que ya han sido utilizados con anterioridad o que han sido descritos en la literatura.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los éteres de fórmula general II, mediante el proceso antes mencionado de la presente invención.

EJEMPLO 1

Se refluje durante 17 horas, una mezcla de 5 g (0,016 moles) de N- $\left\{ 2-\left[\text{bis}(p\text{-fluorfenil})\text{metoxi} \right] \text{etil} \right\}$ acetamida y 4 g (0,1 moles) de hidróxido sódico, en 25 ml de etanol. La mezcla de reacción se enfría y se destila el etanol. El residuo se recibe en agua y se extracta con éter dietílico. El extracto se acidifica con ácido clorhídrico 2N, se alcaliniza la capa acuosa con hidróxido sódico y se extracta con éter dietílico. El extracto se seca sobre carbonato potásico y se destila el éter. El residuo se disuelve en éter dietílico y se añade cloruro de hidrógeno etéreo. El precipitado formado se cristaliza en etanol. Se obtiene el hidrocloreuro de 2- $\left[\text{bis}(p\text{-fluorfenil})\text{metoxi} \right]$ etilamina cuyo p.f. es de 170 - 172°C.

La N- $\left\{ 2-\left[\text{bis}(p\text{-fluorfenil})\text{metoxi} \right] \text{etil} \right\}$ acetamida, empleada como material de partida, se prepara del siguiente

te modo:

Se refluje durante 5 horas, una mezcla de 25,4 g (0,1 moles) de cloruro de bis(p-fluorfenil)metilo, 10,3 g (0,1 moles) de N-(2-hidroxietil)acetamida (preparada de acuerdo con F.J. McQuillin et al., J. Chem. Soc. 1955, 2966), 14 g de carbonato potásico y 100 ml de benceno. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en agua. La capa acuosa se extrae con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan sobre carbonato potásico y se concentran por evaporación del disolvente. El residuo se cristaliza en tolueno. Se obtiene la N- { 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]etil } acetamida, p.f. 112-113,5°C.

EJEMPLO 2

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo la N- { 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]etil } acetamida por una cantidad equivalente de N- { 2-[o-cloro- α -(p-fluorfenil)enciloxi]etil } acetamida y sustituyendo el cloruro de hidrógeno por ácido maléico, se obtiene el hidrogenomaleato de 2-[o-cloro- α -(p-fluorfenil)enciloxi]etilamina, el cual se cristaliza en etanol. Su p.f. es de 123-123,5°C.

El material de partida de amida se prepara del mismo modo que se ha descrito para la preparación del material de partida amídico del ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la N- { 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]etil } acetamida por las amidas apropiadas de la fórmula III y usando los ácidos apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula general II.

R ₁	R ₂	R ₃	Sal	Disolvente de cristalización	Temperatura de fusión	
Cl	F	H	Hmal	a	134-136 °C	
F	H	F	HCl	b	108-110 °C	
5	Br	F	H	Hmal	a	133-135 °C
Br	H	H	Hmal	a	134-135 °C	
F	H	H	Hmal	c	130-132 °C	
Cl	H	F	Hmal	d	127-129 °C	

10 En el cuadro anterior "Hmal" es una abreviación para hidrógenomaleato y los disolventes de cristalización son los siguientes:

a = etanol, éter de dietilo;

15 b = metanol, éter de dietilo, éter de petróleo (escala de temperatura de ebullición, 28° a 40°C);

c = isopropanol, éter de dietilo;

d = etanol, éter de dietilo, éter de petróleo (escala de temperatura de ebullición, 28° a 40°C);

20 Los materiales de partida de amida se preparan de la misma manera que se ha descrito para el material de partida de amida del Ejemplo 1.

25 La invención incluye dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, por lo menos uno de los éteres terapéuticamente activos de fórmula general II, o una sal de adición de ácido no tóxica del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los preparados pueden tener cualquiera de las formas normalmente utilizadas para la administración de sustan-

5 cias terapéuticas. Las tabletas y píldoras pueden formularse del modo usual con uno o más diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lactosa o almidón, y pueden incluir materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo 10 estearato cálcio o magnésico. Las cápsulas, hechas de material absorbible, tal como gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido. Los preparados líquidos pueden encontrarse también en forma de suspensiones, emulsiones, jarábes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido utilizado normalmente para la producción de formulaciones farmacéuticas oralmente aceptables, tal como parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede prepararse también en 15 una forma adecuada para la administración parenteral, es decir, como una suspensión o emulsión en agua estéril o en un líquido orgánico utilizado normalmente para la producción de preparados inyectables, por ejemplo un aceite vegetal tal como aceite de oliva, o una solución estéril en agua o en un disolvente orgánico.

20 El siguiente ejemplo ilustra las composiciones farmacéuticas según la invención.

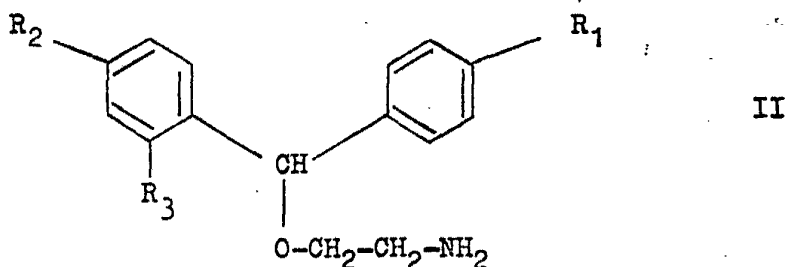
EJEMPLO 4

25 Se mezclan y granulan con etanol, 50 g de hidrocloreuro de 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]etilamina, 33 g de saccharis lactis, 87 g de amilum y 10 g de polivinilpirrolidona, el granulado se seca y se mezcla con 14 g de amilum y 6 g de una mezcla de 8 partes de talco, 1 parte de Aerosil y 1 parte de estearato de magnesio. La mezcla se comprime entonces en 30 tabletas de 200 mg cada una, conteniendo 50 mg de la sustancia activa.

- N O T A -

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra con el nº 10.543/72 de 7 de marzo de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENILMETOXIETILAMINAS; caracterizándose por lo siguiente:

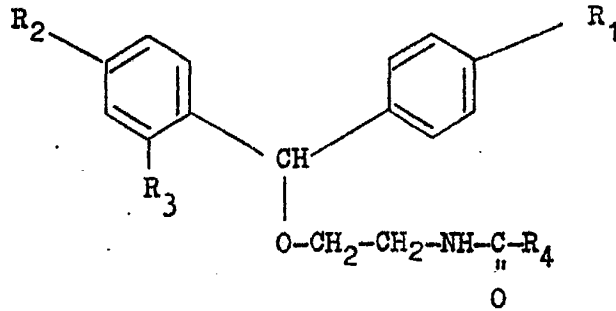
15 1ª.- Procedimiento para la obtención de difenilmeto-
xietilaminas, de fórmula general:



25 en la que R₁ representa un átomo de fluor, bromo o cloro, R₂ representa un átomo de hidrógeno o de fluor y R₃ representa un átomo de hidrógeno, de fluor o de cloro, con las condiciones de que R₃ es un átomo de hidrógeno cuando R₂ es un átomo de fluor, R₁ es un átomo de fluor cuando R₃ es un átomo de cloro y R₁ es un átomo de fluor o de bromo cuando R₂ y R₃ son ambos átomos de hidrógeno; y sus sales de adición de ácido;

30 caracterizado porque comprende hidrolizar una amida de fórmula

la general:



5

en la que R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo o aralquilo.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amida se refluje en un alcohol en presencia de una base.

15

3ª.- Procedimiento para la obtención de difenilmetoxietilaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid

18 NOV. 1975

GIST-BROCADES N.N.

L. GONZÁLEZ ANDRÉS Y ASOCIADOS
 S. A. Filiales L. Gesto Fondador