

439.493

1 A



PATENTE DE INVENCION

Ref: SPA - 1426 A III

Int. Cl.^a: C07C

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENILMETOXI-
ETILAMINAS

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

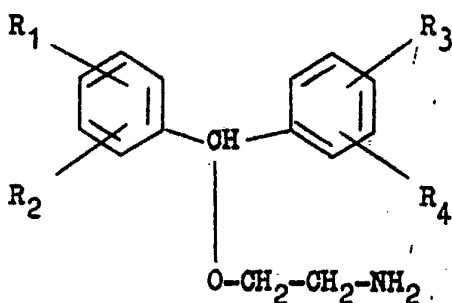
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de éteres básicos y sales de adición de ácido de los mismos, que son terapéuticamente útiles.

5

Los éteres obtenidos mediante el procedi-



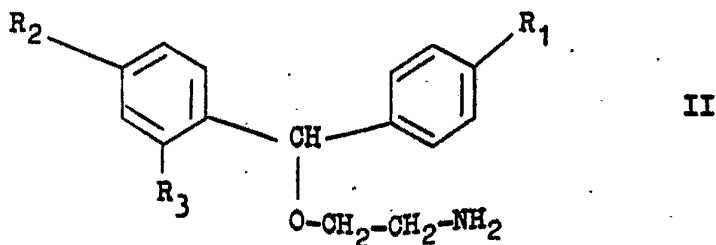
miento de la presente invención son difenilmetoxietilaminas
sustituidas. Este tipo de compuestos se conoce, inter alia,
a partir de la Patente Británica nº 1.219.609, Patente fran-
cesa nº 1.377.277 y Patente USA No. 3.032.556. Dichas paten-
tes describen compuestos de fórmula general:



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.

15

Los éteres de fórmula I han sido descritos como que
solamente son útiles como intermediarios para compuestos te-
rapéuticamente útiles. Ahora, inesperadamente, se ha descu-
bierto 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 represen-
ta un átomo de hidrógeno, de fluor o de cloro, con la condi-

30



5 ción 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 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 más importante de la invención.

10 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
15 (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 antogonizada 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
20 vómitos cuando se administran a perros. Por consiguiente, los éteres de fórmula II constituyen unos agentes útiles para combatir la enfermedad de Parkinson.

25 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
30

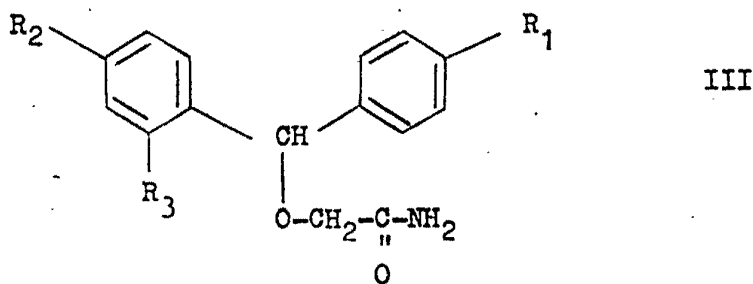


de cloro, y particularmente los compuestos 2-[bis(p-fluorfenil)-metoxi]etilamina, 2-{ [p-cloro- α -(p-fluorfenil)bencil]oxi } etilamina y 2-{ [o-fluor- α -(p-fluorfenil)bencil]oxi } etilamina y sus sales de adición de ácido.

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 reducir una amina de fórmula general:



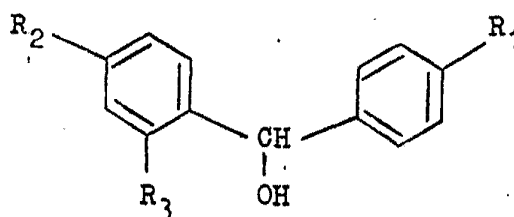
25 en la que los símbolos R se definen como anteriormente. La reducción se efectúa preferiblemente por reacción de la amida, con preferencia disuelta en éter dietílico o tetrahydrofurano, con hidruro de litio-aluminio, seguido por la descomposición del compuesto complejo obtenido con agua.

30



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

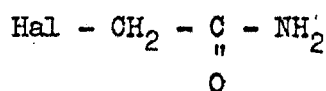
5



IV

10

en la que los símbolos R se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



V

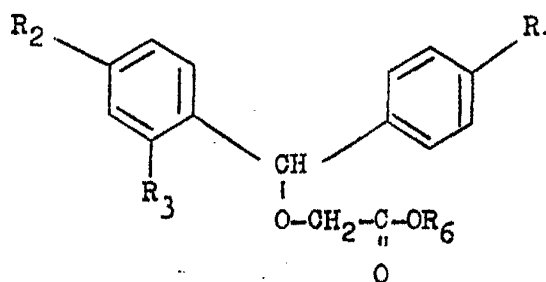
15

en la que Hal se define como anteriormente, con preferencia calentando los reactantes en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o tolueno, en presencia de una base, tal como carbonato sódico o una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina).

20

Las amidas de fórmula III pueden prepararse también haciendo reaccionar un éster de fórmula:

25



VI

30

en la que R6 representa un grupo alquilo inferior y R1, R2 y R3 se definen como anteriormente, con amoniaco. Por ejemplo, el éster puede mantenerse en reposo durante un tiempo conside



16-
rable (por ejemplo, 10 a 20 horas) con un exceso de amoniaco, disuelto en un alcohol inferior, tal como metanol.

5 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.

10 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.

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de los éteres de fórmula general II, mediante el proceso antes mencionado de la presente invención.

15 EJEMPLO 1

Se añade una solución de 1,2 g (0,0043 moles) de 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]acetamida en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro, a temperatura ambiente, a una suspensión de 0,2 g (0,0043 moles) de hidruro de litio-aluminio en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se refluxe durante 3 horas. La mezcla se enfría luego, se descompone con agua y se extrae con éter dietílico. La fase etérea se extrae con ácido clorhídrico 0,5N se alcaliniza de nuevo el extracto con hidróxido sódico y se extrae con éter dietílico. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se añade una solución de ácido maléico en éter dietílico y el precipitado, consistente en hidrogenomaleato de 2-[bis(p-fluorfenil)metoxi]etilamina, se filtra y se cristaliza en una mezcla de metanol y éter dietílico. P.f. 126-127°C.

30 La amida de partida se prepara del siguiente modo:



Se sacuden 23 g (0,083 moles) de ácido 2- \square bis(p-fluorfenil)metoxi \square acético con 4,47 g (0,083 moles) de metóxido sódico en 200 ml de metanol. Se destila el metanol y el residuo, consistente en la sal sódica del ácido 2- \square bis(p-fluorfenil)-metoxi \square acético, se suspende en una pequeña cantidad de dimetilsulfóxido, tras lo cual se añaden 38 g de yodo duro de metilo. La mezcla de reacción se mantiene en reposo durante 17 horas a temperatura ambiente y a continuación se añade agua. La mezcla se extrae con éter dietílico. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se destila el éter. El residuo consiste en el éster metílico del ácido 2- \square bis(p-fluorfenil)metoxi \square acético. El producto se disuelve en 200 ml de metanol y se añade un exceso grande de amoníaco en metanol. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se destila el disolvente. El residuo sólido se lava con una pequeña cantidad de éter dietílico y se cristaliza dos veces en tolueno. Se obtiene 2- \square bis(p-fluorfenil)metoxi \square acetamida cuyo p.f. es de 110-111,5°C.

EJEMPLO 2

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo la 2- \square bis(p-fluorfenil)metoxi \square acetamida por las amidas apropiadas de la fórmula III y usando los ácidos apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de la fórmula 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
Br	F	H	Hmal	a	133-135 °C



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>Sal</u>	<u>Disolvente de cristalización</u>	<u>Temperatura de fusión</u>
Br	H	H	Hmal	a	134-135 °C
F	H	H	Hmal	c	130-132 °C
Cl	H	F	Hmal	d	127-129 °C
F	H	Cl	Hmal	e	123-123,5 °C

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

a = etanol, éter de dietilo;

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 la temperatura de ebullición, 28° a 40°C);

e = etanol.

Los materiales de partida de amida se preparan de la misma manera que se ha descrito para el material de partida de amida en el Ejemplo I.

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.

Los preparados pueden tener cualquiera de las formas normalmente utilizadas para la administración de sustancias 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



5 pueden incluir materiales de naturaleza lubricante, por ejemplo estearato cálcico 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, jarabes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido utilizado normalmente para la producción de formulaciones farmacéu-
10 cas oralmente aceptables, tal como parafina líquida, o una base de jarabe o elixir. La sustancia activa puede prepararse también en 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.
15

El siguiente ejemplo ilustra las composiciones farmacéuticas según la invención.

EJEMPLO 3

20 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
25 de estearato de magnesio. La mezcla se comprime entonces en tabletas de 200 mg cada una, conteniendo 50 mg de la sustancia activa.

- NOTA -

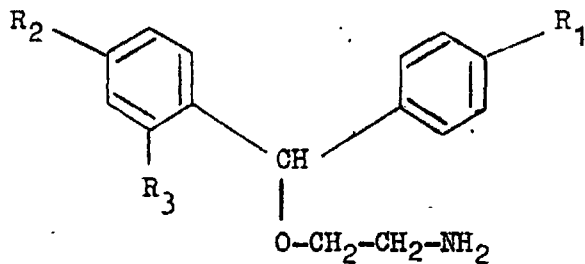
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse



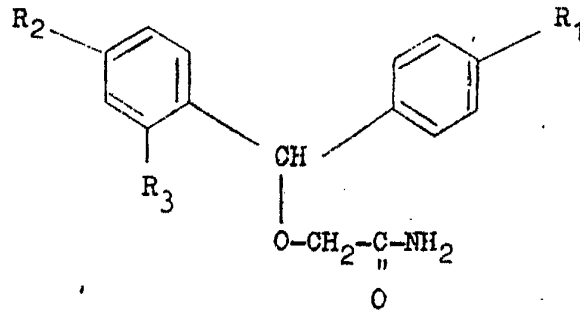


constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el número 10.543/72 de 7 de marzo de 1.972, acogiéndose 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:

1ª.- Procedimiento para la obtención de difenilmetoxietilaminas, de fórmula general:



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 las condiciones 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 de bromo cuando R_2 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno; y sus sales de adición de ácido; caracterizado porque comprende reducir una amida de fórmula general:



5

en la que R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa por reacción de la amida con hidruro de litio-aluminio, seguido por descomposición del compuesto complejo obtenido con agua.

15

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción con hidruro de litio-aluminio se efectúa en éter dietílico o tetrahidrofurano.

4ª.- Procedimiento para la obtención de difenilmetoxietilaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20

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

Madrid

18 NOV. 1975

GIST-BROCADES N.º.

L. GÓMEZ ACER Y HUELGA
Firmador: L. Gasta Fernández