

440.767

1^{er} CERTIFICADO DE ADICION

Ref. 9254/66.

Int. Cl.: CO7C//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 415.405, presentada el 30 de Mayo de 1.973, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FENILETILAMINA.

=====

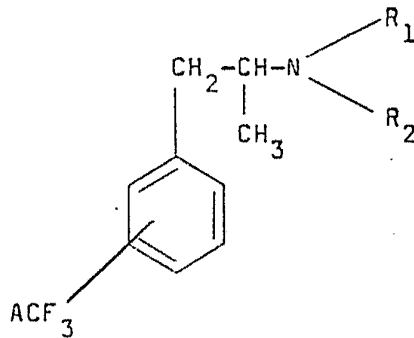
Solicitante: SYNTHELABO, entidad francesa, residente en 1 avenue de Villars, PARIS, Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la m-trifluormetiltio-feniletilamina, que responde a la fórmula general (I) y de sus sales de adición a los ácidos farmacéuticamente acepta-

bles.

En la solicitud de patente No. 415.405 se han descrito derivados de la feniletilamina que responden a la fórmula:



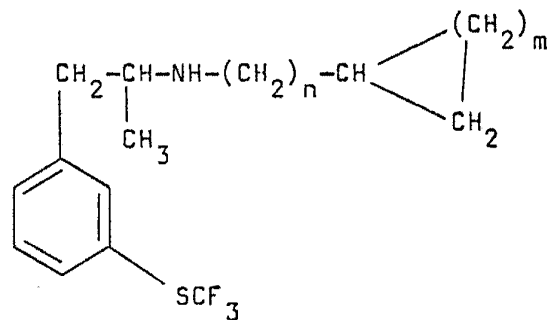
5

en la cual R_1 y R_2 son idénticos ó diferentes y representan ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un resto alquilo de cadena recta ó ramificada que contiene 1 a 5 átomos de carbono ó bien R_1 y R_2 y el átomo de nitrógeno pueden formar juntos un radical de heterociclo que contenga eventualmente uno ó otros varios heteroátomos por ejemplo los radicales piperidino, morfolino, tiomorfolino, etc. A representa ya sea un átomo de azufre, ya un átomo de oxígeno.

10

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):

15



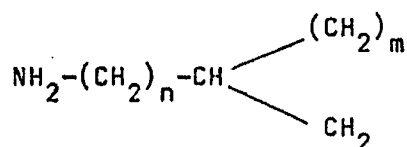
(I)

en la cual n es igual a 0, 1 ó 2 y m es un número entero por lo menos igual a 1 y como máximo igual a cuatro.

5 Dada la existencia de un carbono asimétrico en la molécula de los compuestos (I) se entiende por compuestos (I) según la invención los racematos y los isómeros ópticos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales son medicamentos utilizables en terapéutica humana y veterinaria, particularmente como anorexígenos.

10 Se pueden preparar por aplicación de métodos conocidos y, en particular, por condensación de la (trifluormetil)-3 fenil)-1-propanona-2 con la amina apropiada, de fórmula:



15 y después reducción del intermedio etileno-amino obtenido. En la fórmula antedicha m y n poseen los significados ya indicados.

20 La condensación de la cetona y de la amina se efectúa de preferencia a la temperatura de ebullición de un disolvente apolar, tal como un hidrocarburo aromático y la reducción final se realiza de manera catalítica ó química, por ejemplo por el borohidruro sódico en el seno de un alcohol de débil masa molecular, por ejemplo el metanol.

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

25 N-CICLOPROPIL- α -METILTRIFLUORMETILTIO-3 FENETILAMI-

NA Y SU CLORHIDRATO. (n = 0; m = 1; número de código: FL C 154)

5 En un matraz equipado con un aparato de Dean-Stark se introducen 23,5 gramos (0,10 moles) de m-trifluorometiltio
fenil-1 propanona-2 , 7,5 g. (0,13 moles) de ciclopropilamina
y 400 ml. de benceno. Se calienta esta mezcla a la temperatu-
ra de reflujo hasta que se haya arrastrado azeotrópicamente
la cantidad teórica de agua formada en la reacción, lo cual
tarda aproximadamente 20 horas. Se evapora el disolvente bajo
10 presión reducida para obtener la (metil-1 m-trifluorometiltio
fenil-2 etilideno)-ciclopropilamina que se utiliza sin purifi-
cación para la continuación de la síntesis.

15 A una solución del producto precedente en 400 ml.
de metanol se añaden en pequeñas fracciones, en una hora, 7,5
g. (0,20 moles) de borohidruro sódico, y después se calienta
durante 4 horas a la temperatura de reflujo. Se expulsa el me-
tanol bajo presión reducida, y después, agitando, se añaden
sucesivamente 250 ml. de agua, 20 ml. de solución acuosa al
45 por ciento de hidróxido de potasio, después 20 g. de pota-
sa cáustica en pastillas. La amina precipita bajo la forma de
20 un aceite fuertemente coloreado que se extrae con 200 ml. de
éter. Se lava la solución etérea con agua, y se seca sobre
sulfato sódico anhidro, se evapora el disolvente y se destila
el residuo bajo presión reducida. Se recogen 11,3 g. (rendi-
25 miento: 41 %) de N-ciclopropil- α -metiltrifluorometiltio-3 fe-
netilamina), líquido incoloro, destilante de 114 $^{\circ}$ C. a 116 $^{\circ}$ C.
bajo una presión de 1 mm. de mercurio.

30 Se disuelven 11,3 g. (0,041 moles) de la base pre-
cedente en 100 ml. de éter y se añade un exceso de una solu-
ción etérea saturada de gas clorhídrico. Se orea la sal pre-

5 precipitada y se recristaliza en una mezcla de di-isopropiléter (250 ml.) y de acetato de etilo (30 ml.). Se recogen 5,8 g. (rendimiento: 45,3 %) de clorhidrato de N-ciclopropil- α -metiltrifluorometiltio-3 fenetilamina), cristales incoloros que funden a 104^o C.

Análisis: C₁₃H₁₇ClF₃NS (311,80)

Calculado %: C 50,09 H 5,49 Cl 11,37 N 4,49

Hallado %: 50,02 5,52 11,38 4,46

Ejemplo 2

10 N-ciclopentil- α -metil trifluorometiltio-3 fenetil
amina y su clorhidrato. (n = 0; m = 3; número de código SL C
158)

15 Operando en las condiciones del ejemplo 1 pero empleando 23,5 g. (0,10 moles) de m-trifluorometiltiofenil-1 propanona-2 y 11 g. (0,13 moles) de ciclopentilamina, y después 7,5 g. (0,20 moles) de borohidruro sódico. Se obtienen 17,9 g. (rendimiento: 59 %) de n-ciclopentil- α -metil trifluorometiltio-3 fenetilamina, aceite amarillo pálido que se destila a 120^o C. bajo una presión de 1 mm. de mercurio.

20 A la base en solución en el éter se le añade un exceso de una solución etérea de gas clorhídrico. Seorea la sal precipitada y se recristaliza 2 veces sucesivamente en acetato de etilo. Se obtienen así con un rendimiento de 84 % de clorhidrato de N-ciclopropil- α -metil trifluorometiltio-3 fenetilamina, laminillas incoloras que se funden a 142^o C.

25 Análisis: C₁₅H₂₁ClF₃NS (339,85)

Calculado %: C 53,07 H 6,24 N 4,13 Cl 10,14

Hallado %: 52,94 6,26 4,14 10,64

Ejemplo 3

N-ciclopropilmetil- α -metil trifluorometiltio-3 fenetilamina y su clorhidrato. (n = 1; m = 1; número de código SL C 175)

5 Operando según las condiciones del ejemplo 1, pero a, partir de 27,2 g. (0,117 moles) de m-trifluorometiltiofenil-1 propanona-2, 10,8 g. (0,152 moles) de ciclopropilmetilamina y después 8,9 g. (0,24 moles) de borohidruro sódico, se obtienen 13,3 g. (rendimiento: 39,5 %) de N-ciclopropilmetil-10 - α -metil trifluorometiltio-3 fenetilamina que destila a 130° C. bajo una presión de 3 mm. de mercurio.

Para obtener el clorhidrato, se disuelven 12,6 g. (0,0445 moles) de base en 200 ml. de éter y se añade un exceso de una solución etérea de gas clorhídrico. Se crea la sal y se recristaliza en 120 ml. de propanol-2. Se recogen 10,3 15 g. (rendimiento: 72,5 %) de clorhidrato de N-ciclopropilmetil- α -metil trifluorometiltio-3 fenetilamina, cristales incoloros que se funden a 165° C.

Análisis: $C_{14}H_{19}ClF_3NS$ (325,83)
20 Calculado %: C 51,61 H 5,87 Cl 10,88 N 4,30
Hallado %: 51,46 5,80 11,03 4,34

Los compuestos de la invención se sometieron a un estudio farmacológico que reveló potentes propiedades anorexígenas.

25 Estas propiedades se han evidenciado por la determinación, en condiciones rigurosamente normalizadas, de las cantidades de alimento absorbidas por ratas previamente habituadas a recibir su alimentación diariamente durante un período limitado de 6 horas. Se determinó la disminución por ciento de toma de alimento al cabo de este período de 6 horas ba- 30

jo la influencia de los compuestos estudiados. Se recogen los resultados en el cuadro I sirviendo como sustancia de referencia la fenfluramina.

CUADRO I

5	Compuesto	Dosis mg/Kg	Disminución por ciento de la toma de alimento al cabo de 6 horas
	SL C 154	3	31
	SL C 158	3	46
10	SL C 175	3	35
	Fenfluramina	3	19

Puede verse, pues, que la actividad anorexígena de los compuestos de la invención es importante; es superior a la de la fenfluramina.

15 Por otra parte, su toxicidad aguda permanece moderada; en particular en el ratón CD_1 , las dosis letales 50 % por vía I.V. son del mismo orden de magnitud (40 - 50 mg/Kg) que las de la fenfluramina y, por vía oral son inferiores a las de esta sustancia de referencia.

20 Resulta, pues que los compuestos de la invención poseen un índice terapéutico mas favorable que el de la fenfluramina. Ofrecen, pues, un gran interés terapéutico, en particular para el tratamiento de diversas formas de obesidad.

25 Los compuestos de la invención se administran por las diversas vías habituales, principalmente por vía oral, bajo todas las formas farmacéuticas apropiadas, tales como comprimidos, grageas, sellos, gérulas, cápsulas, soluciones ó

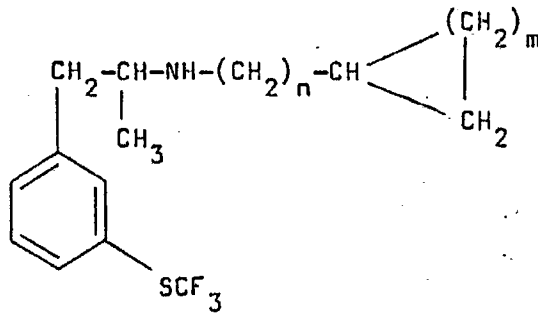
suspensiones bebibles, en asociación con cualesquiera excipientes convenientes. Estos compuestos farmacéuticos pueden igualmente contener otras sustancias medicamentosas con las cuales los compuestos (I) son farmacéutica y terapéuticamente compatibles.

Por vía oral, en particular, la toma unitaria de compuesto (I), puede variar entre 1 y 50 mg., estando comprendida la dosis cotidiana entre 4 y 100 mg.

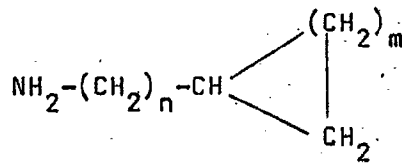
N O T A

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 Francia, bajo el número 74.30284, de fecha de 6 de Septiembre de 1.974, 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 1^{er} Certificado de Adición por 20 años en España, sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 415.405, presentada el 30 de Mayo de 1.973, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FENILETILAMINA; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 415.405, presentada el 30 de Mayo de 1.973, sobre: Procedimiento para la preparación de derivados de feniletilamina, de fórmula general (I):



5 en la cual n es igual a 0, 1 ó 2 y m es un número entero por lo menos igual a 1 y como máximo igual a 4, bajo la forma de racematos ó de isómeros ópticos, así como sus sales de adición a los ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque primeramente se condensa la (trifluorometilitio-3 fenil)-1 propanona-2 con una amina de fórmula:



10 y a continuación se reduce el intermedio obtenido.

2^a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal no. 415.405, presentada el 30 de Mayo del 1973, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FENIL ETILAMINA; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 DIC. 1975

SYNTHELABO J. GOMEZ ACEBO Y MOUET
p. Firmador: L. García Fernández