

442758

18 DIC. 1975

P.- 61.706

KA 403-1 Spa
PHENYL-PYRIDYL-
AMINE DERIVATIVES"

A1 442758 770401 C07D 21/338

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D, A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ASTRA LÄKEMEDEL AB

entidad sueca

establecida en S-151 85 Södertälje, Suecia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE FENIL-PIRIDILAMINA"

15 DIC. 1976

CONCEDIDA

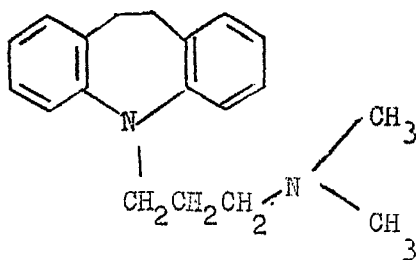
BAD ORIGINAL

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad terapéutica y a métodos para su preparación. La invención se refiere también a la fabricación de preparaciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos y a métodos para su empleo farmacológico.

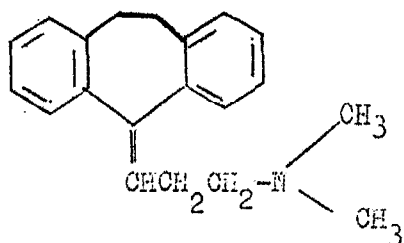
TECNICA ANTERIOR

Las alteraciones depresivas se han tratado con mayor o menor éxito con diversos compuestos.

Los agentes antidepresivos que han logrado el empleo clínico más extendido son las aminas terciarias tricíclicas imipramina, que tiene la fórmula estructural



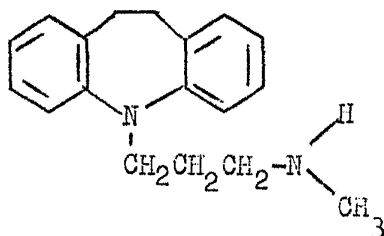
y la amitriptilina, que tiene la fórmula estructural



5

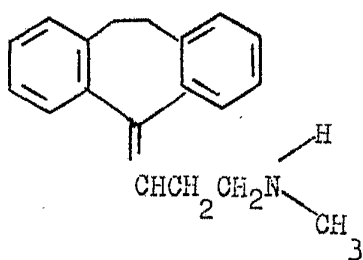
Amínas secundarias tales como la desipramina, que tiene la fórmula estructural

10



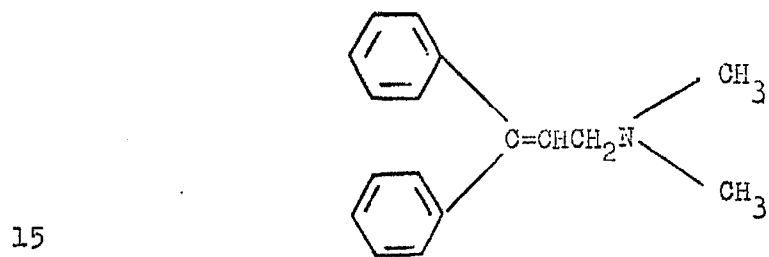
15 y la nortriptilina, que tiene la fórmula estructural

20



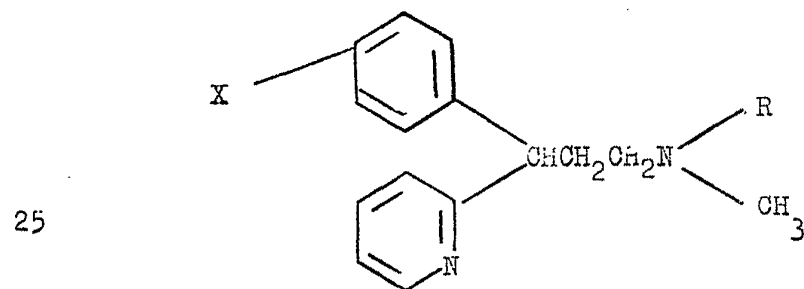
25 se utilizan en extensión algo menor. Estas sustancias tienen, sin embargo, efectos secundarios que no se desean

en el empleo terapéutico, tales como ortoestatismo,
 efectos anticolinérgicos y, sobre todo, un efecto
 arritmogénico, es decir, generador de arritmia car-
 5 cardíaca en la administración en grandes dosis a pacien-
 tes ancianos. Además, todas las sustancias mencionadas
 presentan el inconveniente de que el efecto antidepre-
 sivo se inicia por primera vez después de algunas se-
 manas de tratamiento. Adicionalmente, es sabido por
 la bibliografía que ciertos 1,1-difenil-3-aminoprop-1-
 10 -anos, tales como el compuesto que tiene la fórmula

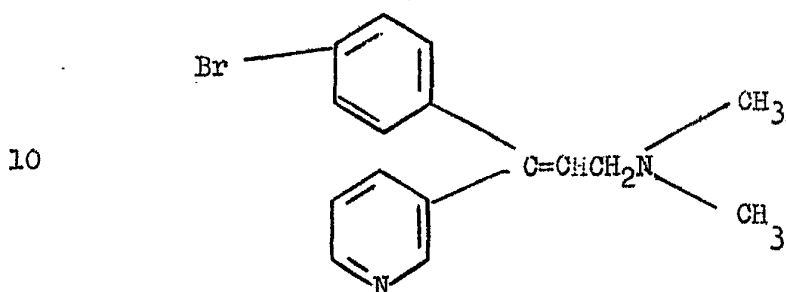


tienen un efecto antidepresivo, compárese J. Med. Chem.
 14, 161-4 (1971).

Se ha descrito que compuestos que tienen la
 20 fórmula



en la que X es cloro o bromo y R es hidrógeno o metilo, tienen un efecto antidepresivo, compárese la Patente de los EE.UU. N° 3.423.510; estos compuestos, sin embargo, tienen también un poderoso efecto antihistamínicos. Es también sabido por la bibliografía que un compuesto que tiene la fórmula



15 tiene una actividad antidepresiva en animales-tipo, compárese la Memoria Descriptiva de la Patente de Bélgica N° 731.105.

En la práctica clínica se reconocen diferentes tipos de alteraciones depresivas. Los pacientes deprimidos responden de modos diferentes a los diversos antidepresivos utilizados clínicamente. La mayoría de estas sustancias inhiben la absorción neuronal de noradrenalina, y algunas de ellas inhiben además la absorción de 5-hidroxitriptamina. Se cree que la inhibición de la absorción de 5-hidroxitriptamina es el mecanismo que constituye la base de una propiedad de

20

25

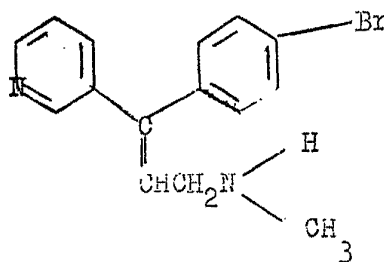
elevación del ánimo apreciada en algunos de estos antidepresivos. Además de los valores absolutos de inhibición de la absorción de 5-hidroxitriptamina o de noradrenalina, es de gran interés la selectividad hacia la absorción de una u otra de estas dos aminas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

a) Reseña general

Un objeto principal de la presente invención es obtener un nuevo compuesto que tiene un efecto antidepresivo satisfactorio. Un objeto más de la invención es obtener un compuesto que tiene un efecto antidepresivo, y que da lugar sólo a efectos secundarios reducidos, en particular efectos arritmogénicos. Otro objeto es obtener compuestos que tienen un efecto terapéutico contra la ansiedad. Objetos adicionales de la invención serán evidentes a partir de la descripción que sigue.

El compuesto de la invención se caracteriza por la fórmula



I

Las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto están incluidas dentro de la presente invención.

Debido a la falta de rotación libre en el enlace doble, el compuesto de esta invención puede existir en diferentes formas estereoisómeras, a saber, en isómeros cis-trans o, de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC (J. Org. Chem. 35, 2849-2867, septiembre de 1.970), en una forma E y una forma Z. El compuesto se puede utilizar terapéuticamente como una mezcla de isómeros geométricos o en las formas puras E ó Z. Los isómeros geométricos puros se pueden preparar a partir de una mezcla de isómeros, a partir de un material de partida constituido por un isómero puro, o directamente por una síntesis estereoselectiva.

El compuesto de esta invención se puede administrar en la forma de una base libre o de una sal de la misma con ácidos no tóxicos. Algunos ejemplos típicos de estas sales son el bromhidrato, clorhidrato, fosfato, sulfato, sulfamato, lactato, acetato, citrato, tartrato, malato y maleato.

b) Preparaciones farmacéuticas

En la práctica clínica, los compuestos de la presente invención se administrarán normalmente por vía oral, rectal o por inyección, en la forma de prepara-

ciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, bien como una base libre o como una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable, p. ej. como una de las sugeridas arriba en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con ello, debe entenderse que los términos relativos al nuevo compuesto de esta invención incluyen tanto la base de amina libre como las sales de adición de ácido de la base libre, a no ser que el contexto en el que se utilicen tales términos, p. ej. en los ejemplos específicos, fuese inconsistente con el concepto amplio. El vehículo puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido, o una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen un aspecto adicional de esta invención. Usualmente, la sustancia activa constituirá de 0,1 a 95% en peso de la preparación, más específicamente de 0,5 a 20% en peso para preparaciones destinadas a inyección y de 2 a 50% en peso para preparaciones adecuadas para administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención en forma de unidades de dosificación para aplicación oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con un vehículo pulverulento sólido, p.ej. lactosa, sacarosa, sorbita,

manita, almidones tales como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, o gelatina, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio o ceras de polietilenglicol, ; comprimirse luego para formar tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se ha descrito arriba, pueden recubrirse con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco o dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede recubrirse con una laca disuelta en un disolvente orgánico fácilmente volátil o una mezcla de tales disolventes orgánicos. Pueden añadirse materias colorantes a estos recubrimientos con el fin de distinguir fácilmente entre tabletas que contienen diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas en forma de perla) constituidas por gelatina y, por ejemplo, glicerina; o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede mezclarse con un aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con vehículos sólidos pulverulentos tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita,

almidones (p.ej. almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina.

5 Las unidades de dosificación para aplicación rectal pueden prepararse en la forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina.

10 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden encontrarse en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones que contienen desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 20% en peso de la sustancia activa aquí descrita, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerina, y propilenglicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante.

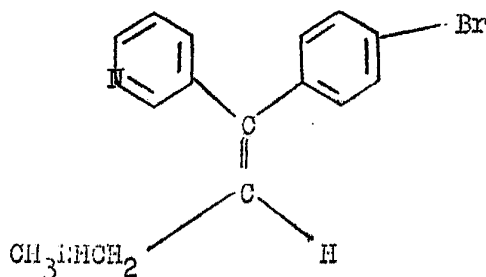
20 Las soluciones para aplicaciones parenterales por inyección pueden prepararse en una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración comprendida entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10% en peso. Estas soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tamponantes.

nes, y pueden proporcionarse convenientemente en ampollas de diversas unidades de dosificación.

Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención para tratamiento terapéutico son de 25 a 250 mg para administración por vía oral, preferiblemente de 50 a 150 mg, y de 2 a 50 mg para administración parenteral, preferiblemente de 10 a 30 mg. Una preparación en forma de unidad de dosificación para administración oral puede contener de 10 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 25 mg de sustancia activa por unidad de dosificación.

c) Realización preferida

El isómero preferido del compuesto de la invención es el isómero Z que tiene la fórmula estructural

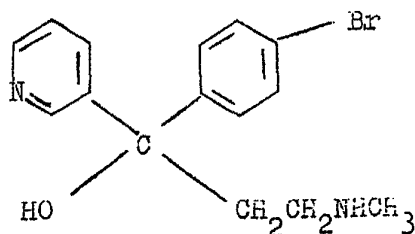


Preferiblemente, el compuesto de la invención se preparará y utilizará en la forma de su sal.

d) Métodos de preparación

A. Deshidratación de un compuesto de la fórmula

5



10

a un compuesto de la fórmula I.

15

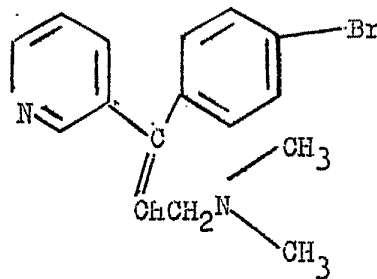
20

25

La deshidratación del material de partida puede hacerse, por ejemplo, por medio de tratamiento con ácido sulfúrico y calentamiento de la mezcla de reacción. La deshidratación del material de partida puede hacerse también por medio de otros tipos de catálisis ácida, tales como por medio de ácido clorhídrico (HCl), ácido fosfórico (H₃PO₄), hidrogenosulfato de potasio (KHSO₄), o ácido oxálico ((COOH)₂). Otros métodos para la deshidratación del material de partida para la formación de un compuesto de la fórmula I son deshidratación con utilización de oxiclорuro de fósforo, POCl₃, en piridina, y deshidratación con cloruro de tionilo, SOCl₂, en piridina. Puede utilizarse también una deshidratación catalítica del material de par-

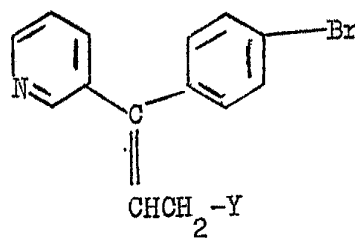
tida. La deshidratación se lleva a cabo en este caso a una temperatura de aproximadamente 300 a 500°C utilizando un catalizador tal como caolín, alúmina u óxido de aluminio.

5 B. Desmetilación de un compuesto de la fórmula



para la formación de un compuesto de la fórmula I.

15 C. Alcoholación de monometilamina con un compuesto de la fórmula



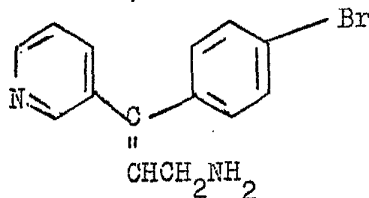
en la que Y es un grupo eliminable, para la formación de un compuesto de la fórmula I.

25 Ejemplos ilustrativos de Y son halógenos ta-

los como Cl, Br e Y, o sulfonatos tales como metano-
sulfonato, toluensulfonato y bencenosulfonato.

D. Introducción de un grupo metilo en un
compuesto de la fórmula

5

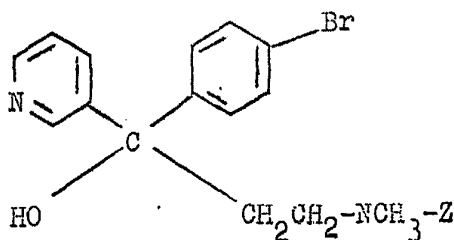


10

para la formación de un compuesto de la fórmula I.

E. Tratamiento en condiciones hidrolíticas
de un compuesto de acilo o sulfonilo de la fórmula

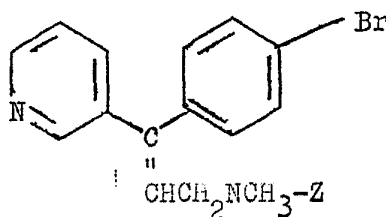
15



20

en la que Z es un grupo acilo o sulfonilo para dar un
compuesto de la fórmula I, bien sea directamente o
por la vía de un compuesto intermedio de la fórmula

25



Ejemplos ilustrativos de Z son acetilo, benzoilo, metanolsulfonilo, benzoilmetanosulfonilo y toluensulfonilo.

5

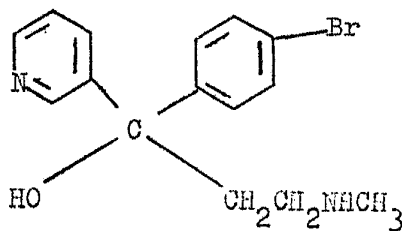
e) Compuestos intermedios

Para la preparación de los compuestos de la fórmula I, se ha encontrado que pueden ser valiosos ciertos compuestos desconocidos hasta ahora.

10

Cuando se preparan los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el procedimiento A, se utiliza el compuesto

15

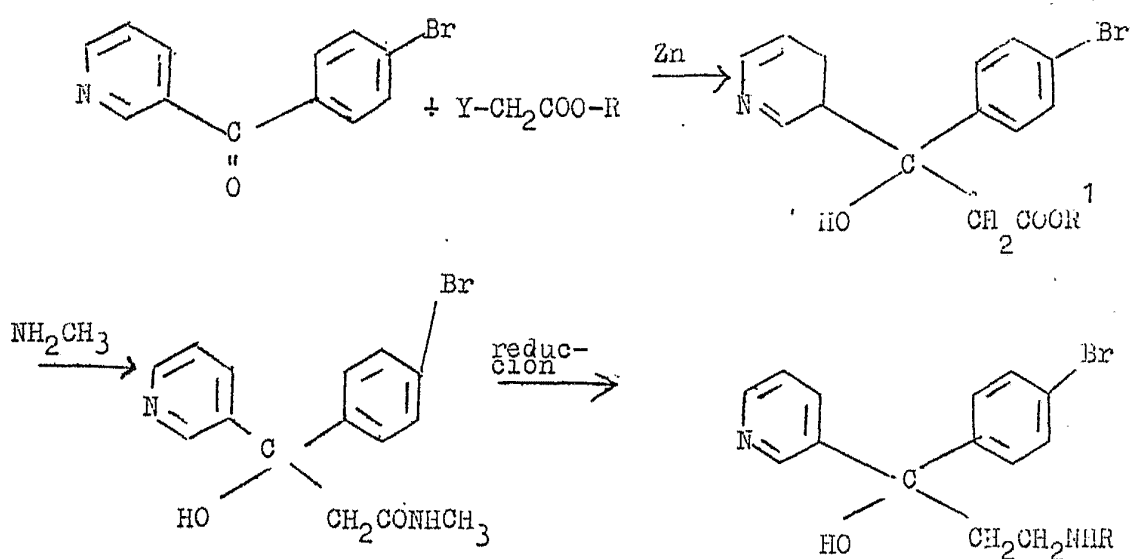


como material de partida.

Este material de partida puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción

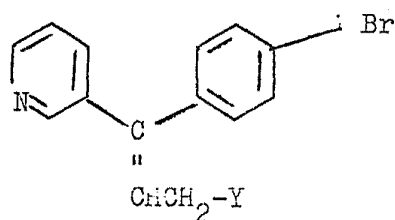
20

25



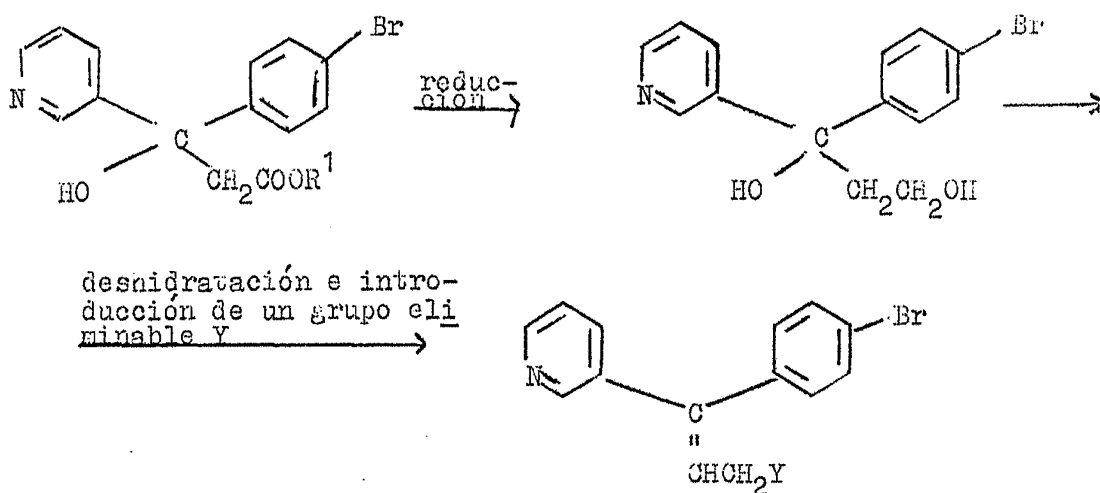
En el esquema de reacción, Y tiene la definición dada previamente, y R^1 es un grupo alcohilo inferior con 1-5 átomos de carbono, preferiblemente un grupo etilo. La reducción de la última etapa se lleva a cabo preferiblemente con un reactivo de hidruro.

Cuando se preparan los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el procedimiento C, se utilizan compuestos de la fórmula



en la que Y es un grupo eliminable, como material de partida.

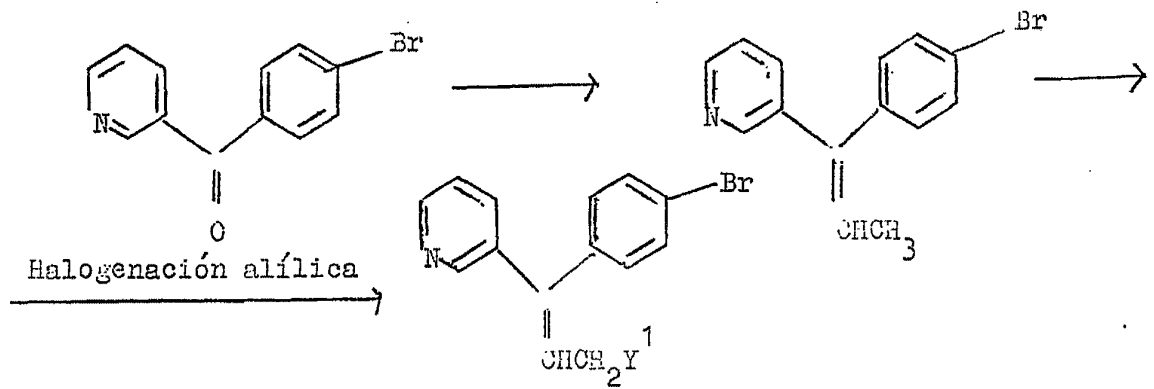
Este material de partida puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción



En el esquema de reacción anterior, Y y R¹ tienen la definición dada previamente. La reducción de la primera etapa se lleva a cabo preferiblemente utilizando LiAlH₄. La última etapa se realiza preferiblemente utilizando PBr₃, lo que significa que el grupo eliminable Y es Br.

El mismo material de partida en el que el grupo eliminable es un halógeno puede obtenerse tam-

bién por el esquema de reacción siguiente:

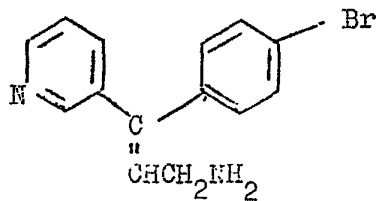


en el que Y^1 es un halógeno tal como Cl, Br y I. La halogenación alílica se lleva a cabo con un agente de halogenación adecuado tal como una halógeno-succinimida.

15

Cuando se prepara el compuesto de la invención de acuerdo con el procedimiento D, se utiliza un compuesto de la fórmula

20



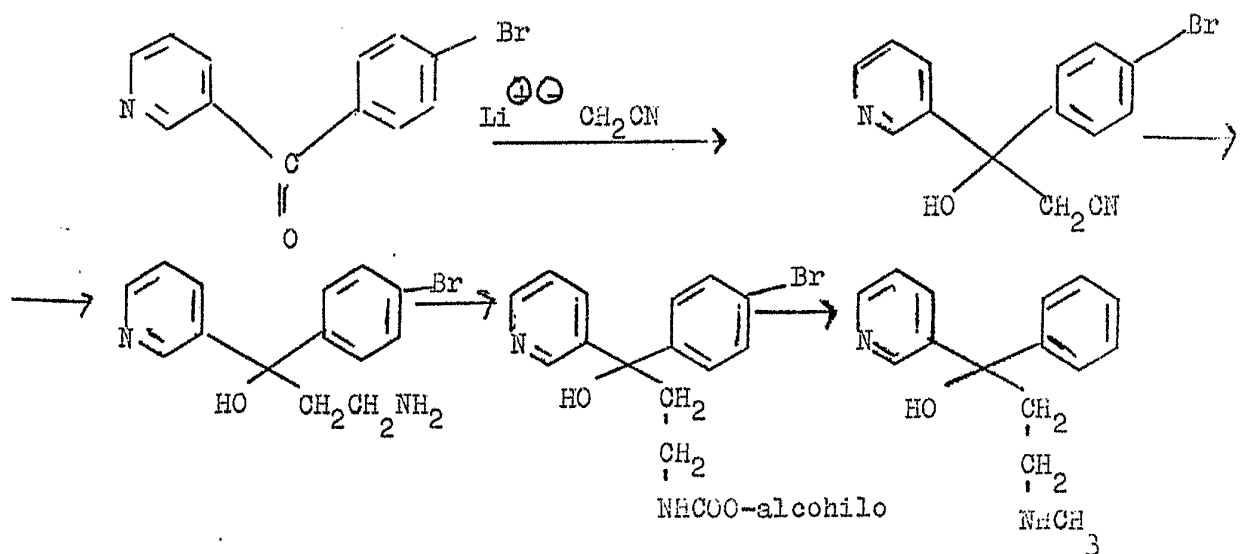
25

como material de partida. Este compuesto puede prepa-

rarse de acuerdo con métodos similares a los métodos A, B, C y E descritos en el párrafo d).

Existen todavía métodos adicionales para la preparación de los materiales de partida, como por ejemplo de acuerdo con el esquema de reacción:

5

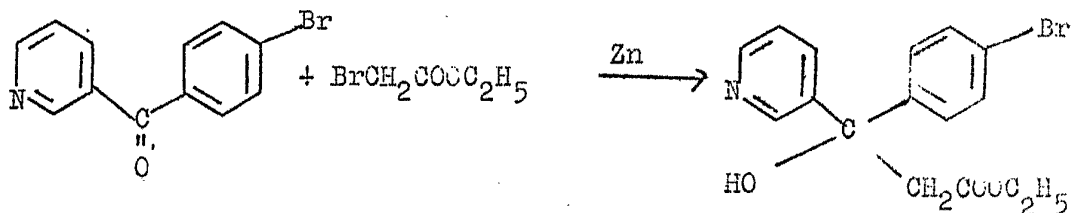


f) Ejemplos de trabajo

Preparación de compuestos intermedios

Ejemplo A

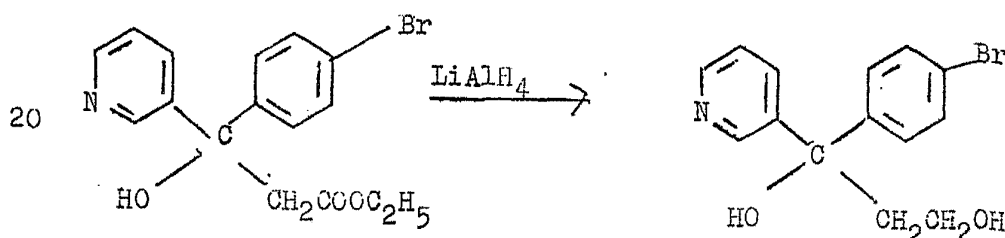
Etapa 1.



Una mezcla de 4-bromofenil-3-piridilcetona [Ca 66, 37125^h (1967); 50 g, 0,19 moles] y zinc activado (20 g) en benceno (100 ml) se calentó a reflujo. Se añadió cuidadosamente bromoacetato de etilo (56 g, 0,35 moles) disuelto en benceno (50 ml), durante 30 minutos. Se añadió otra porción de zinc (50 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriamiento y filtración, se añadió benceno (300 ml) al filtrado, que se lavó tres veces con solución acuosa al 10% de ácido acético.

Se añadió éter etílico (200 ml), y la solución se acidificó con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y se secó. Rendimiento: 75%; punto de fusión, 168-175°C.

Etapa 2.



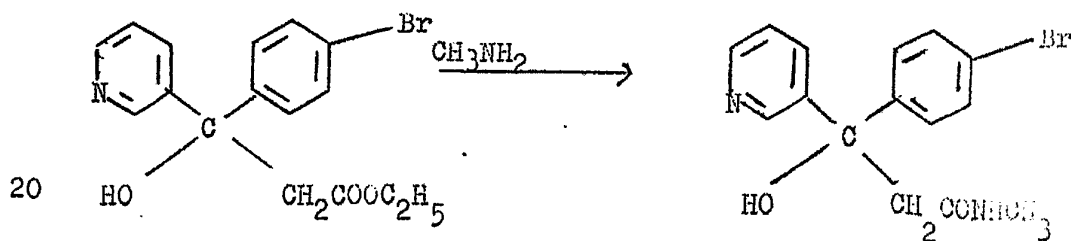
La base (9,5 g, 0,027 moles) procedente de

clorhidrato de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)
 propanoato de etilo (etapa 1) se preparó y se disolvió
 en éter etílico (50 ml). Se añadió esta solución gota
 a gota a una mezcla enfriada con hielo de hidruro de
 5 aluminio y litio (1,0 g, 0,027 moles) y éter etílico
 (150 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo
 durante 5 horas, se enfrió y se añadió una solución sa-
 turada de sulfato de sodio, hasta que se formó un pre-
 cipitado blanco. Se separó éste por filtración, y se
 10 evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en cloro-
 formo. Se obtuvo 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-1,3-pro-
 panodiol. Rendimiento, 39%. Punto de fusión, 130-132°C.

Ejemplo B.

15

Etapa 1

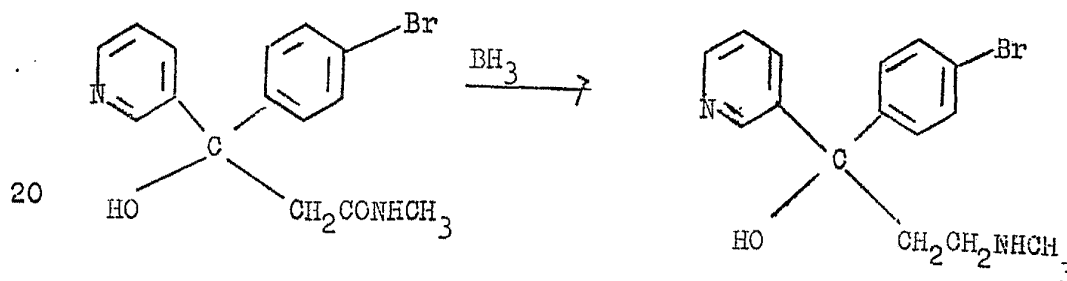


25

3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-N-metil-3-(3-piri-
dil)-propionamida.

19,4 g (0,05 moles) de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-(5-piridil)-propanoato de etilo, 200 ml de solución al 40% de metilamina en agua y 30 ml de etanol absoluto se agitaron durante 24 horas a la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se recrystalizó en alcohol isopropílico, lo que dió 13,2 g (79%) de la amida; punto de fusión 188-191°C. La fórmula $C_{15}H_{15}BrN_2O_2$ se comprobó por análisis elemental. (Los análisis elementales realizados a todo lo largo de esta solicitud de patente se llevaron a cabo para todos los elementos de los compuestos preparados, y están dentro de $\pm 0,4$ por ciento de los valores teóricos si no se indica otra cosa).

Etapa 2



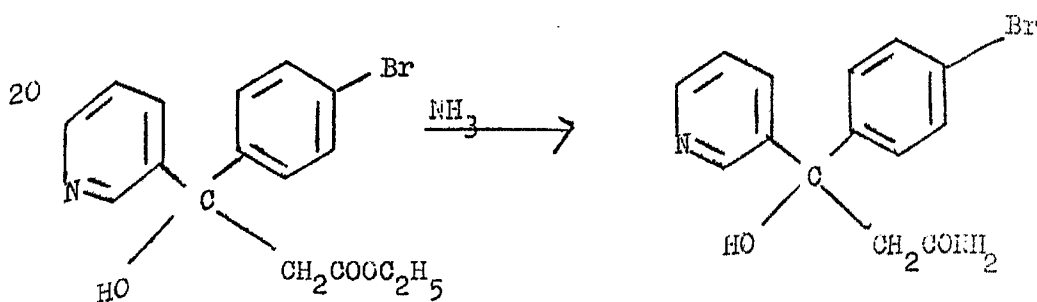
25 3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-N-metil-3-(piridil)-propilamina.

A 1,0 g (3,1 milimoles) de 3-(4-bromofenil)-
 -3-hidroxi-N-metil-3-(3-piridil)-propionamida y 0,8
 g (0,02 moles) de borohidruro de sodio en 60 ml de
 tetrahidrofurano seco a 0° y bajo N₂, se añadieron
 5 gota a gota en el transcurso de 20 minutos 4,6 g (0,03
 moles) de trifluoruro de boro-eterato de etilo en 20
 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó du-
 rante una noche a la temperatura ambiente, y luego
 se hidrolizó con precaución en agua. La alcaliniza-
 10 ción con NaOH 2M y la extracción con éter dieron, des-
 pués de la evaporación, 0,9 g de un residuo semicris-
 talino. La recristalización en éter-éter de petróleo
 dió 0,2 g (23%) de la amina; punto de fusión, 81-
 86°C.

15

Ejemplo C

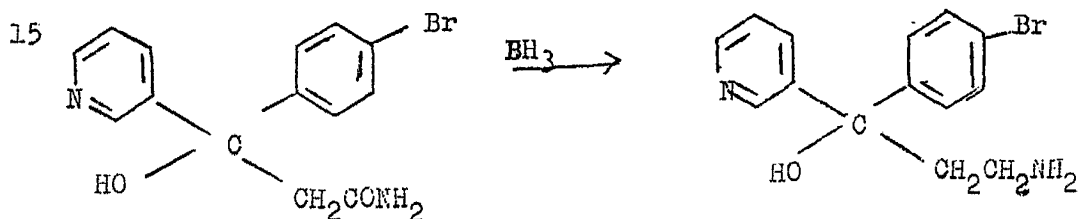
Etapa 1



3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-
propionamida

0,8 g (2,5 milimoles) de 3-(4-bromofenil)-
-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propanoato de etilo, 50 ml
5 de amoníaco acuoso y 10 ml de etanol absoluto se agi-
taron a la temperatura ambiente durante 24 horas. El
precipitado blanco obtenido se recogió por filtra-
ción. La recristalización en alcohol isopropílico dió
0,45 g (56%), de punto de fusión 213-214°C. La fórmu-
10 la $C_{14}H_{13}BrN_2O_2$ se comprobó por análisis elemental.
Ca calculado, 52,4; encontrado, 51,9.

Etapa 2



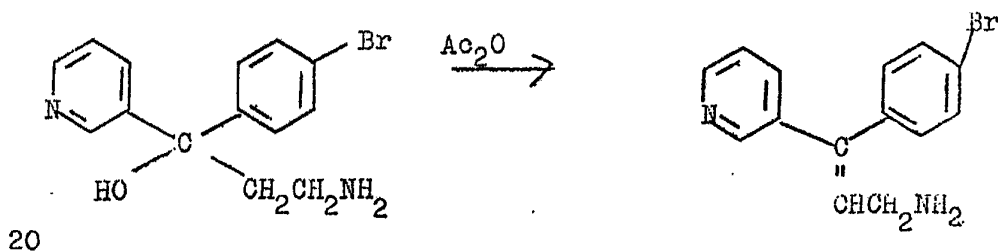
3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-
propilamina

A 1,0 g (3,1 milimoles) de 3-(4-bromofenil)-
-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propionamida y 0,8 g (0,02
25 moles) de borohidruro de sodio en 60 ml de tetrahidro-

furano seco a 0°C y bajo N₂, se añadieron gota a gota
 en el transcurso de 20 minutos 4,6 g (0,03 moles)
 de trifluoruro de boro-estearato de etilo en 20 ml
 de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó durante
 5 48 horas a la temperatura ambiente, y luego se hidro-
 lizó cuidadosamente con agua. La alcalinización con
 NaOH 2M y la extracción con éter dieron, después de
 la evaporación, un residuo semicristalino. La recrís-
 talización en éter-éter de petróleo dió 0,6 g (63%)
 10 de la amina, punto de fusión 95-115°C; espectro RMN
 (COCl₃): 2H (2,4, 1-CH₂)_m; 2H (3,0, 2-CH₂)_m;
 3H(3,6, -OH, -NH₂)_b; 6H (7,1-8,0 ArH)_m; 2H(8,6)_m.

Etapa 3

15



3-(4-Bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina

El producto bruto de 3-(4-bromofenil)-3-hi-
 25 droxi-3-(3-piridil)-propilamina (obtenido a partir de

0,4 g de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxipropionamida) se añadió, con agitación, a 50 ml de anhídrido acético y 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla se calentó a 130° durante 45 minutos. La mezcla se enfrió luego, se vertió sobre hielo triturado, se alcalinizó con NaOH al 30% y se extrajo con éter. La evaporación dió 0,36 g de un aceite. Después de someter a hidrólisis con 15 ml de ácido clorhídrico concentrado durante cuatro horas, se obtuvieron 0,25 g de un aceite, y la cromatografía en capa delgada mostró dos manchas con $R_f = 0,1$ y $0,6$. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol como eluyente dió 0,06 g de la fracción que se desplazaba con mayor rapidez, y 0,19 g de la más lenta, que era la amina. Se preparó el oxalato de este compuesto. Se recristalizó el mismo en etanol; punto de fusión 153,5-155,5°C.

El espectro RMN muestra el portón vinílico como un doble triplete en 6,1-6,5 partes por millón, indicando una proporción de isómeros 1:1.

La fórmula: $C_{14}H_{13}BrN_2 \cdot 1 H_2O$, se comprobó por análisis elemental.

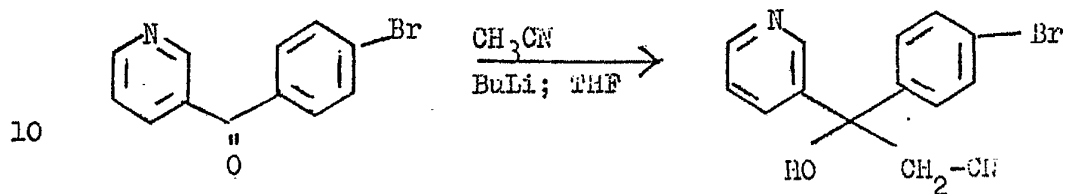
El oxalato se recristalizó además en una mezcla de volúmenes iguales de metanol y alcohol isopropílico, y una vez en metanol puro. Se obtuvo una sustan-

cia que fundía a 160-162°C. El espectro RMN demostró que dicha sustancia era el isómero Z.

Ejemplo D

5

Etapa 1



15

3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propioni-
trilo

Una mezcla de 6,5 g (0,16 moles) de acetoni-
trilo y 50 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se aña-
dió lentamente en atmósfera de N₂ a una mezcla de 100
ml de n-butil-litio 1,5 M en hexano y 50 ml de THF seco
20 a -50°C. Después de agitar durante 35 minutos, se
añadió una solución de 30,5 g (0,14 moles) de 4-bromo-
fenil-3-piridilcetona en 250 ml de THF seco, a -50°C.
La temperatura se mantuvo a -70°C durante 15 minutos,
después de lo cual la mezcla de reacción se volvió
25 viscosa y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente.

El producto se vertió en una mezcla agitada de 500 g de agua de hielo y 500 ml de cloruro de metileno. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con 2 x 200 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron. El disolvente se evaporó, dando 39,7 g de un aceite. Se disolvió éste en 550 ml de isopropanol caliente, y se añadió una solución de 35 ml de mezcla HCl 4M - éter (0,14 moles) en 100 ml de isopropanol. Después de enfriar, se recogieron 34,6 g (74%) del clorhidrato de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propionitrilo; punto de fusión, 158-161°C.

Etapa 2

15



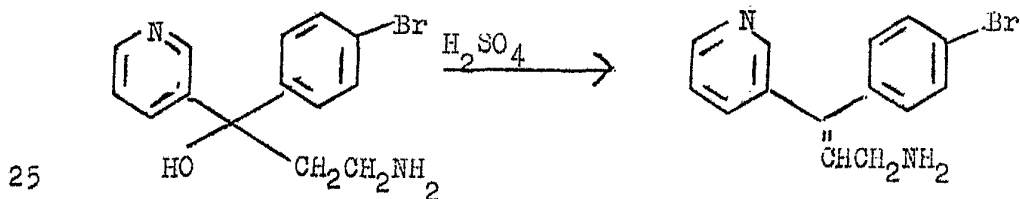
3-(4-Bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propil-
amina.

25

Se disolvieron 17,2 g (0,056 moles) de 3-(4-

-bromo π enil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propionitrilo
 en 175 ml de THF, y se diluyeron con 200 ml de \acute{e} ter.
 La soluci3n se enfri3 a -35°C , y se a \acute{m} adieron 4,0 g
 (0,112 moles) de LiAlH_4 en porciones, bajo atm3sfera
 5 de N_2 . La mezcla se mantuvo a 0°C durante 2 horas,
 y luego a 15°C durante otras dos horas. Se a \acute{m} adieron
 lentamente 20 ml de una soluci3n saturada de Na_2SO_4 .
 Al cabo de 30 minutos, se filtr3 la mezcla y se la-
 varon las sales inorg \acute{a} nicas con 2 x 100 ml de \acute{e} ter.
 10 Se recogió el filtrado y se evapor3 el disolvente,
 dando 14,7 g de un aceite. Se diluy3 \acute{e} ste con 500 ml
 de isopropanol caliente y se a \acute{m} adieron gota a gota
 4,3 g (0,046 moles) de \acute{a} cido ox \acute{a} lico en 300 ml de
 isopropanol caliente. Despu3s de enfriar durante una
 15 noche, se recogieron 11,8 g de cristales, de punto de
 fusi3n $98-105^{\circ}\text{C}$. Una muestra anal \acute{t} ica de la amina
 libre ten \acute{i} a un punto de fusi3n de $118-120^{\circ}\text{C}$, a par-
 tir de isopropanol. Rendimiento, 51%.

20 Etapa 3

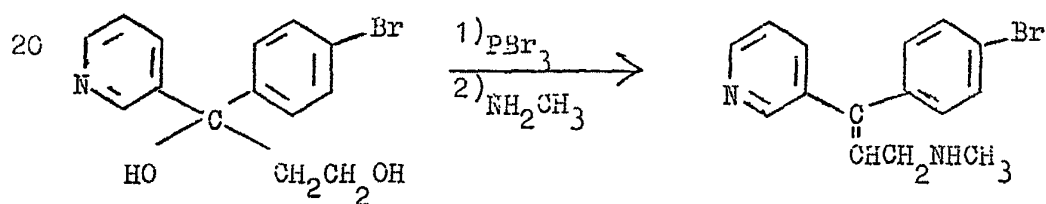


3-(4-Bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina

A 0,80 g (0,002 moles) del oxalato de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-3-(3-piridil)-propilamina se añadieron 6 ml de H₂SO₄ al 70% durante 35 minutos. Se añadió agua con hielo, después 30 ml de NaOH al 30%, y la mezcla se extrajo con 3 x 100 ml de éter. El secado y la evaporación del disolvente dieron 0,62 g de un aceite. Se disolvió éste en 10 ml de etanol caliente, y se añadió una solución caliente de 0,20 g de ácido oxálico en 5 ml de etanol. Después de enfriar, se recogieron 0,49 g de cristales. El espectro R_LN demostró que el producto era una mezcla de los isómeros E y Z de la 3-(4-bromofenil)-3-(3-piridil)-alilamina, como en el Ejemplo C, etapa 3.

Preparación del producto final

Ejemplo 1 (método C)



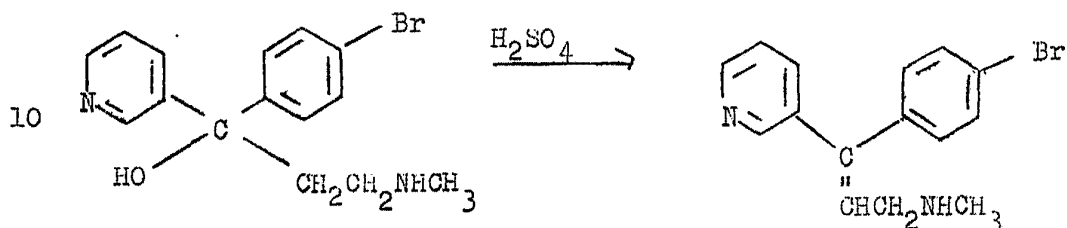
Se disolvió 1-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)-

-1,3-propanodiol (preparado de acuerdo con el Ejemplo A, 7,2 g, 0,023 moles) en acetona seca (70 ml). Se hizo borbotear bromuro de hidrógeno a través de la solución, y se eliminó el disolvente a vacío. Se añadieron cloruro de metileno (50 ml) y tribromuro de fósforo (0,4 g, 0,047 moles) al residuo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas, se vertió sobre hielo y se alcalinizó con carbonato de sodio. Se añadió metanol (50 ml) a la fase orgánica y se evaporó la solución bajo vacío a 30°C hasta 30 ml. Se calentó la solución con monometilamina (14 g, 0,47 moles) en un autoclave a 110°C, durante 15 horas. Después de enfriar, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en éter (25 ml) y agua (25 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 9,0 con amoníaco, y se separaron las capas. Se añadió otra porción de agua a la capa etérea, y se ajustó el pH a 2,1 con HCl. Se trató la fase acuosa con negro de humo, y se alcalinizó luego con sulfato de sodio, evaporándose seguidamente bajo vacío. La base residual se disolvió en éter (40 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico en éter, con lo que se obtuvo un precipitado de color ligeramente amarillo. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío. Se obtuvo el clorhidrato de 3-(4-bro-

mofenil)-N-metil-3-(3-piridil)-alilamina.

Rendimiento: 43%. Punto de fusión, 130-144°C.

5 Ejemplo 2. (Método A)



El producto bruto de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-N-metil-3-(3-piridil)-propilamina (preparado de acuerdo con el Ejemplo B a partir de 5,0 g de 3-(4-bromofenil)-3-hidroxi-N-metil-3-(3-piridil)-propionamida) se añadió con agitación a ácido sulfúrico al 50% (50 ml), y la mezcla se calentó a 110°C durante 10 minutos. Se enfrió luego la mezcla, se vertió sobre hielo triturado, se alcalinizó por adición de NaOH al 30%, y se extrajo con éter. La evaporación dió 4,9 g de un residuo semicristalino. Se añadieron 150 ml de acetona, y la solución se clarificó por filtración.

20

25

Se añadieron al filtrado, gota a gota, 0,9 g (0,01 mol) de ácido oxálico disueltos en 25 ml de acetona. Se recogió el precipitado blanco, y se recrystalizó en 350 ml de alcohol isopropílico, para dar 1,7 g de cristales blancos del oxalato de 3-(4-bromofenil)-N-metil-3-(3-piridil)-alilamina; punto de fusión, 130-208°C. El espectro RMN muestra el protón vinílico como un doble triplete a δ , 1-6,4 partes por millón, indicando una mezcla de isómeros E y Z.

10 Aislamiento del isómero Z: Después de recrystalizar tres veces en etanol, se obtuvieron 0,5 g de sustancia; punto de fusión, 202-205°C. El espectro RMN muestra el protón vinílico como un triplete simple con $J = 3,4$ Hz y en una posición que indica que el compuesto es el isómero Z.

15 El oxalato de amina obtenido se convirtió en el clorhidrato correspondiente por vía de la base libre. La recrystalización en acetonitrilo que contenía unas pocas unidades por ciento de agua dió un compuesto que fundía a 161-165°C. El análisis elemental demostró que el mismo era un diclorhidrato con la composición $C_{15}H_{15}BrN_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$.

20 Aislamiento del isómero E: Se utilizaron las aguas madres procedentes del aislamiento del isómero Z, que contenían ambos isómeros en una relación

25

de aproximadamente 60:40 de los isómeros E y Z respectivamente. El oxalato de esta mezcla de aminas se recristalizó tres veces en acetonitrilo que contenía 15% de agua, dando una sustancia que fundía a 196-201°C. De acuerdo con el espectro RMN, esta sustancia era el isómero E.

g) Ensayos farmacológicos

No es posible por medios experimentales inducir depresiones en animales de laboratorio. Con objeto de evaluar un posible efecto antidepresivo de nuevas sustancias, tiene que recurrirse a métodos de ensayo bioquímico-farmacológicos. Uno de tales métodos, que parece dar una buena indicación de los efectos antidepresivos potenciales de las sustancias de ensayo, se describe en Europ. J. Pharmacol. 17, 107, 1972.

Este método implica la medida de la disminución de la absorción de 5-hidroxitriptamina marcada con carbono 14 (^{14}C -5-HT) y noradrenalina marcada con tritio (^3H -NA) en rodajas de cerebro de ratones después de la administración in vivo e in vitro de la sustancia de ensayo.

Inhibición de la absorción de ^{14}C -5-HT y ^3H -NA in vitro e in vivo.

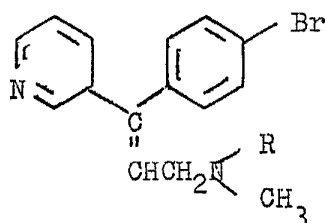
Las sustancias de ensayo se administraron intraperitonealmente media hora antes de matar a los animales. Se separó el cerebro medio, se cortó en rodajas y se incubó en una mezcla constituida por 0,2 nanomoles de ^{14}C -5-RT, 0,2 nanomoles de ^3H -NA y 11 micromoles de glucosa en 2 ml de tampón Krebs-Henseleit, de pH 7,4, por cada 100 mg de rodajas de cerebro. El tiempo de incubación fue de 5 minutos, con 5 minutos de preincubación antes que se añadiesen las aminos marcadas con isótopos radiactivos. Las rodajas se disolvieron en Soluene $\text{\textcircled{R}}$ y las cantidades de aminos radiactivas absorbidas se determinaron por centelleo en fase líquida. Las dosis que producían un 50% de disminución de la absorción activa (DE_{50}) de ^{14}C -5-RT y de ^3H -NA se determinaron gráficamente a partir de curvas de respuesta a las dosis. La absorción activa se define como aquella parte de la absorción radiactiva que es inhibida por una concentración alta de cocaína.

En el método in vitro, se preincubaron durante 5 minutos rodajas de cerebro medio de ratón con la solución del compuesto a ensayar, y se incubaron luego como se ha descrito arriba.

25

TABLA

Inhibición de la absorción neuronal de 5-hidroxi-triptamina y norañrenalina en rodajas de cerebro de ratón.



Compues- to	Isó- mero	Sal	Absorción de ¹⁴ C- -5-HT		Absorción de 3H-NA		
			In vitro CE ₅₀ µM	in vivo DE ₅₀ µ moles/ kg i.p.	in vi- tro CE ₅₀ µM	in vi- vo DE ₅₀ µ moles, kg i.p.	
Compuestos de la in- vención	H	mezcla	Oxalato	0,5	32	_1)	_1)
	H	Z	oxalato	0,5	18	2,5	102
	H	Z	clorhi- drato	0,1	15,2	1,5	>101 2)
	H	E	oxalato	2,5	102	0,8	25
Compuestos de la téc- nica ante- rior	CH ₃	Z	clorhi- drato	1,7	49	24,4	>98
	CH ₃	E	oxalato	6,1	>98	6,1	25
	imipra- mina		clorhi- drato	0,3	125	0,08	63

1) No ensayado

2) 38% de inhibición registrado para la dosis de 101 micromoles/kg, intraperitoneal.

Como puede verse a partir de la Tabla, los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la absorción neuronal de 5-hidroxitriptamina y noradrenalina. La forma Z del compuesto de la invención muestra una inhibición más fuerte de la absorción de 5-HT in vivo que la que muestran cualesquiera de los compuestos de la técnica anterior ensayados.

La forma Z del compuesto de la invención ensayada como clorhidrato, es adicionalmente un inhibidor más potente de la absorción de 5-HT in vitro que cualesquiera de los compuestos de la técnica anterior. (La diferencia que aparece entre el oxalato y el clorhidrato se cree que es debida al hecho de que el clorhidrato se preparó a partir del oxalato, con lo que se obtuvo un isómero Z más puro). La forma E del compuesto de la invención inhibe primariamente la absorción de noradrenalina. La inhibición de la absorción neuronal de 5-hidroxitriptamina y noradrenalina descrita, puede dar a los compuestos de la invención valor como agentes antidepresivos. Análogamente, los compuestos de la invención pueden ser útiles como agentes ansiolíticos.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Suecia, el 21 de Noviembre de 1.974, bajo el Número 74/14622-6, se acoge a los beneficios del

Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

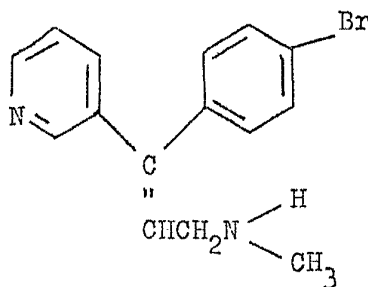
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de fenil-piridilamina de la fórmula

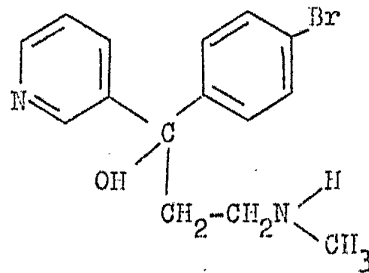
20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, procedimiento que comprende someter a una reacción de hidratación a un compuesto de la fórmula

5
10



para la formación de un compuesto de la fórmula I, después de lo cual, si se desea, el compuesto obtenido se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o se convierte en un isómero cis o trans del mismo.

29.- Un procedimiento para la preparación de derivados de fenil-piridilamina.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede de y con los fines que se han especificado.

35

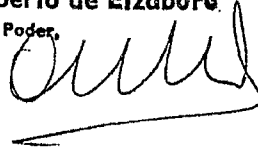
Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07.OCT.1976

5

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



10

15

20

25

1-10-76

- 40 -

123.-