

443151

CO7C, CO7D; A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ESTERIFICADOS DE LA DOPAMINA", a favor de la firma española FARMASIMES, S.A., domiciliada en BARCELONA, C/. Zamora, 46-48.

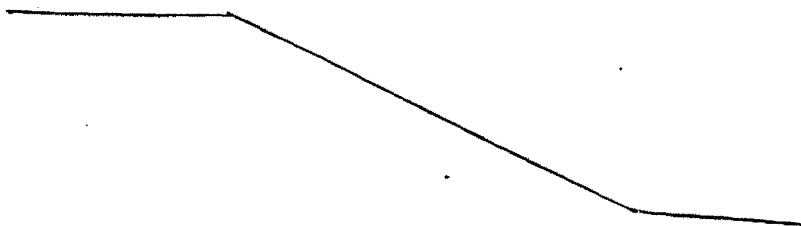
= . =

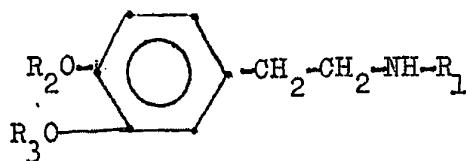
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención comprende un procedimiento para la preparación de un grupo de compuestos derivados de la Dopamina, o 3,4-dihidroxifenetilamina, en los que uno o varios de los grupos fenólicos y, eventualmente, también el grupo amínico, están ligados a grupos lipófilos, formadores de la función éster.

5.

Este grupo de compuestos responde a la fórmula general



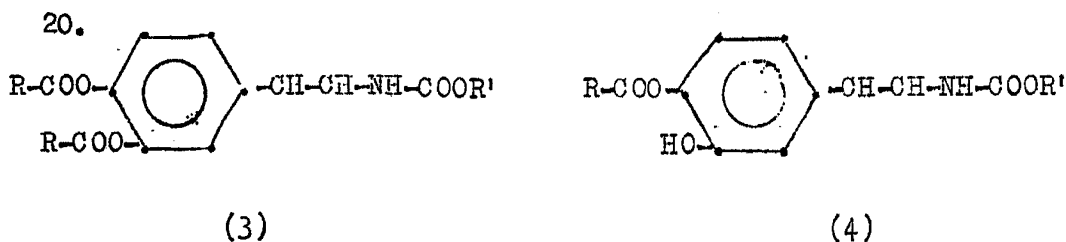
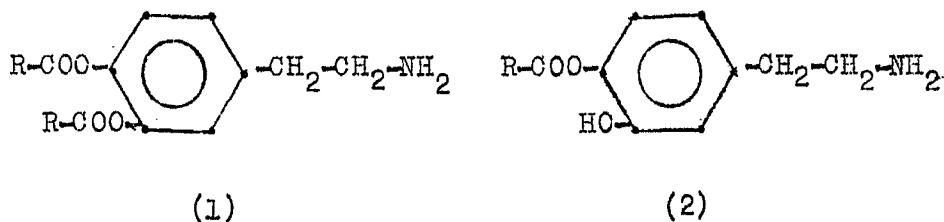


donde:

5. R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o un grupo R-CO-, en el que R representa un radical alquílico $C_1 - C_6$, arílico, aralquílico o un anillo heterocíclico, y
10. R_1 es hidrógeno o un grupo R'-COO- en el que R' tiene el mismo significado que se ha atribuido a R.

Como formas preferidas entre los citados compuestos de la fórmula general destacan las correspondientes

15. a las estructuras siguientes:



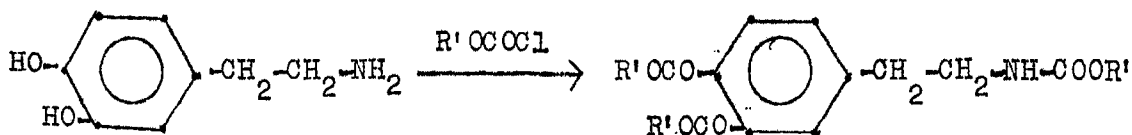
25. El grupo R puede también representar un grupo alcoxílico, por ejemplo: C_2H_5-O- .

Particularmente se seleccionan en su realización los compuestos siguientes:

- N-benciloxicarbonil-3,4-diacetoxifenetilamina
- N-benciloxicarbonil-3,4-diisobutiriloxifenetilamina
- 5. N-benciloxicarbonil-3,4-dipivaloiloxifenetilamina
- N-benciloxicarbonil-3,4-dibenzoiloxifenetilamina
- N-benciloxicarbonil-3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina
- N-benciloxicarbonil-3,4-dinicotinoiloxifenetilamina
- N-benciloxicarbonil-4-pivaloiloxi-3-hidroxifenetilamina
- 10. N-etoxicarbonil-3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina
- 3,4-diacetoxifenetilamina
- 3,4-diisobutiriloxifenetilamina
- 3,4-dipivaloiloxifenetilamina
- 3,4-dibenzoiloxifenetilamina
- 15. 3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina
- 3-pivaloiloxi-4-hidroxifenetilamina.

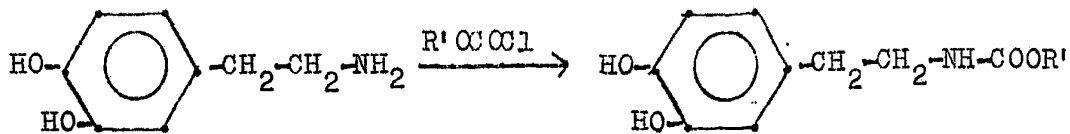
El procedimiento objeto de la invención se lleva a cabo haciendo reaccionar Dopamina con un cloroformiato del radical R', que corresponde al grupo esterificante del grupo amínico.

Esta reacción puede conducirse en una sola fase, según la ecuación



(I)

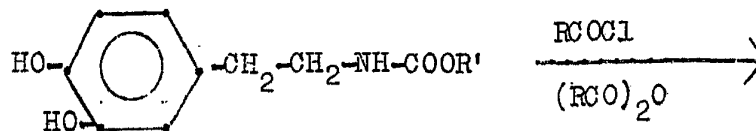
- 25. o bien, en una variante de su realización, en dos fases, según las ecuaciones:



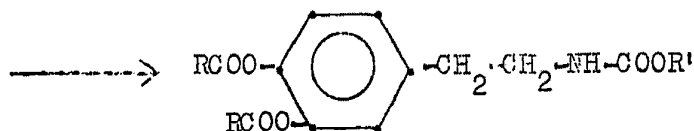
(1ª fase)

5.

y



10.

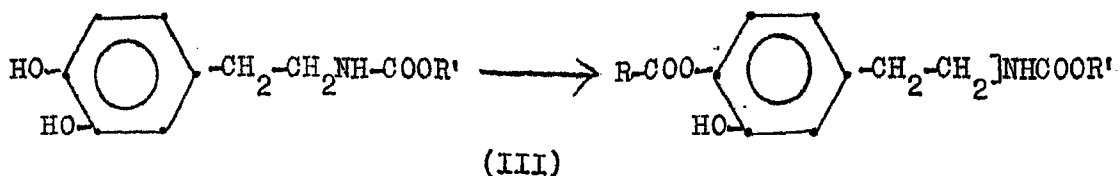


(2ª fase)

(II)

15. Las dos variantes de realización conducen en ambos casos a compuestos de la fórmula general, pero, en la realización en una sola fase se forma el triéster de la Dopamina en que todos los substituyentes tienen el mismo significado; mientras que, la variante en dos fases permite llegar a triésteres en que los substituyentes correspondientes a los grupos fenólicos son iguales entre sí, pero diferentes del correspondiente al grupo amínico, tal como corresponde a la estructura (3).

20. Opcionalmente, la segunda fase de esta última variante puede conducir, si interesa, a la formación de diésteres únicamente, según la estructura (4), sin más que 25. establecer la reacción con proporciones equimoleculares de los derivados acílicos (cloruro de acilo o anhídrido) de acuerdo con el esquema:



5. Particularmente se lleva a cabo el proceso, en el caso de una sola fase de reacción (I), en un medio disolvente inerte y en presencia de un adecuado aceptor de ácido, tal como trietilamina, piridina, bicarbonato sódico, etc., a temperaturas comprendidas entre 10° y 70°C. Como
10. disolvente inerte se utiliza preferentemente dimetilformamida, piridina, acetato de etilo. La Dopamina se utiliza en forma de base libre, o más sencillamente, se utiliza una sal suya cristalizabile, como el clorhidrato o el bromhidrato, que se transforma en base libre en el mismo seno de reacción mediante una cantidad adecuada de los aceptores de ácido utilizados en ella.

15. Cuando el proceso se lleva a cabo en dos fases, según las ecuaciones (II) o (III), la dopamina o su clorhidrato o bromhidrato, en solución alcalina, en atmósfera de gas inerte y en presencia de borato sódico, se hace
20. reaccionar con el adecuado cloroformiato, a una temperatura entre 10° y 40° C, resultando los derivados monoésteres en el grupo amínico ya indicados, como productos intermedios. Estos últimos se hacen reaccionar a su vez,
25. con una proporción de 2 a 5 equivalentes del adecuado derivado acílico, tipo cloruro RCOCl o anhídrido (RCO)₂O, también en un medio disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido, a temperatura comprendida entre 0° y 60°C. En calidad de disolventes y aceptores de ácido pue-

den utilizarse los antes indicados, pero de una forma preferente la piridina, que ejerce las dos funciones.

- Los compuestos objeto de la presente invención, por su carácter lipófilo y por su capacidad de regenerar la dopamina en el organismo bajo la acción de enzimas, (es
5. terasas), hidrolizantes de las funciones ésteros que presentan en su molécula, constituyen formulaciones farmacéuticas de la dopamina que producen niveles hemáticos y cerebrales de dicha amina, útiles en la terapia de
10. trastornos cardiovasculares, (por ejemplo en el shock cardiogénico), y del sistema nervioso central (por ejemplo en el mal de Parkinson), con mayor permanencia que los obtenidos con la dopamina y a través de otras vías de administración no utilizables con dicha dopamina.

15. Así se sabe que la dopamina no puede ser administrada por vía oral, ya que no es absorbida por el tubo gastrointestinal; por vía parenteral no es posible obtener concentraciones útiles en el cerebro; además es rápidamente metabolizada, por lo que su efecto farmacológico cardiovascular se agota en el curso de algunos minutos.

20. Los métodos terapéuticos actuales utilizan, para la terapia de los trastornos del sistema nervioso central, la administración de un precursor de la dopamina, como L-3,4-dihidroxifenilamina, que es transformado metabólicamente en el cerebro; para la terapia de los
25. trastornos cardiovasculares, la infusión endovenosa de dopamina.

Los nuevos compuestos objeto de la invención facilitan la obtención de resultados terapéuticos por

- administración oral o parenteral de dosis racionalmente distanciadas, (1 a 3 veces al día). La invención comprende también las composiciones farmacéuticas, para uso oral o parenteral, que contienen en su composición los citados compuestos y sus sales con ácidos orgánicos, en presencia de disolventes y excipientes, bien formulados en gránulos o comprimidos para uso oral, o en solución para uso oral o parenteral.

- 5.
10. Con objeto de facilitar la explicación, los siguientes ejemplos ilustran algunos casos de realización del procedimiento, sin carácter limitativo de la invención:

Ejemplo 1

15. A una solución de 15 gr de clorhidrato de dopamina en 100 c.c. de dimetilformamida y 11 c.c. de trietilamina, se añaden agitando a 20°C simultáneamente en dos embudos separadores, 36 c.c. de trietilamina y 25 c.c. de clorofomato de etilo. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo se recristaliza con acetato de etilo/éter de petróleo, resultando la N-etoxicarbonil-3,4-dietoxicarboniloxifonetilamina, con punto de fusión 64^o-65^oC.

- 20.
- Ejemplo 2

25. A una solución de 80 gr de clorhidrato de dopamina en 860 c.c. de agua, se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 130 gr de borato sódico; se lleva a pH 9 con hidróxido sódico. Se agrega agitando a 15°C durante 4

- horas, 67 gr de cloroformiato de bencilo. Se mantiene en agitación durante una hora más, después se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. Los extractos se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo se recristaliza con benzol-etanol-éter de petróleo. Resulta así la N-benciloxicarbonil-3,4-dihidroxifenetilamina, con punto de fusión: 130^o-132^oC.
- 5.

- A una solución de 5,75 gr del éster antes formado en 50 c.c. de piridina, se añaden 0,05 moles de cloruro de acetilo a 5^o-10^oC. Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas y a 35^oC durante tres horas. Se diluye con agua, se agita otros treinta minutos y se extrae con éter. Los extractos se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo se cristaliza en éter isopropílico. Resulta así la N-benciloxicarbonil-3,4-diacetoxifenetilamina, con p. de f. 90^o-91^oC.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- Operando como en el ejemplo 2, pero substituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de isobutirilo y cromatografiando sobre gel de sílice, se obtiene la N-benciloxicarbonil-3,4-diisobutiriloxifenetilamina, con p. de f. 46^o-48^oC (en éter isopropílico/éter de petróleo).
- 20.

Ejemplo 4

- Operando como en el ejemplo 2, pero substituyendo el cloruro de acetilo por el cloruro de pivalilo, se obtiene la N-benciloxicarbonil-3,4-dipivaloxifenetilamina, de p. de f. 64^o - 65^oC (en éter de petróleo).
- 25.

Ejemplo 5

- Operando como en el ejemplo 2, pero substituyen

do el cloruro de acetilo por el cloruro de benzoilo, se obtiene la N-benciloxicarbonil-3,4-dibenzoiloxifenetilamina, p. de f. 682 - 692C (en éter isopropílico).

Ejemplo 6

5. Operando como en el ejemplo 2, pero substituyendo el cloruro de acetilo por el cloroformiato de etilo, se obtiene la N-benciloxicarbonil-3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina como aceite, purificándolo mediante cromatografía de gel de sílice, da una banda en el espectro infrarrojo a 1770 y 1725 cm^{-1} .
- 10.

Ejemplo 7

- Operando como en el ejemplo 2, pero substituyendo el cloruro de acetilo por el clorhidrato de cloruro de ácido nicotínico, se obtiene la N-benciloxicarbonil-3,4-dinicotinoiloxifenetilamina, con p. de f. 882-902C.
- 15.

Ejemplo 8

- Operando como en el ejemplo 4, pero reduciendo la cantidad de cloruro de pivaloilo a una proporción equimolecular con la N-benciloxicarbonil-3,4-dihidroxifenetilamina, se obtiene la N-benciloxicarbonil-4-pivaloxi-3-hidroxifenetilamina, con p. de f. 1102 - 1122 C (en éter isopropílico).
- 20.

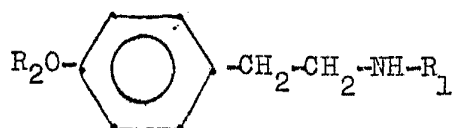
= . =

25. N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nueva y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de deri-

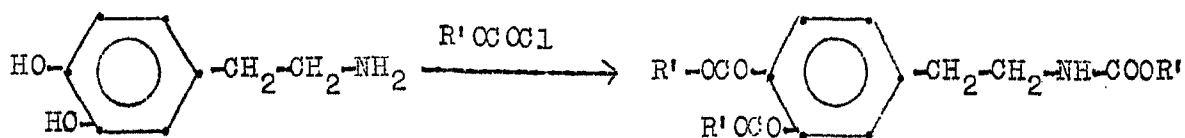
vados esterificados de la dopamina, de la fórmula general



5. donde R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno o un grupo $R-CO-$, en el que R representa un radical alquílico C_1-C_6 , arílico, aralquílico o un anillo heterocíclico, y

10. R_1 es hidrógeno o un grupo $R'-COO-$, en el que R' tiene el mismo significado que se ha atribuido a R ,

caracterizado porque se hace reaccionar dopamina con cloroformiato del radical correspondiente al grupo esterificante de la amina, según la ecuación



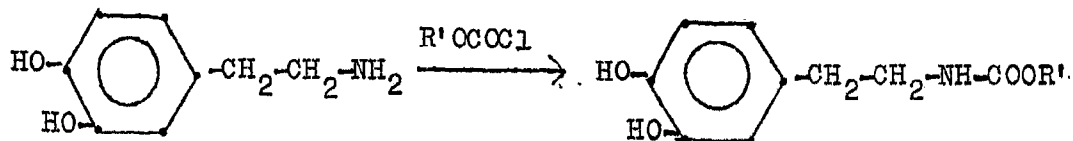
cuya reacción se conduce en una sola fase, en un medio disolvente inerte y en presencia de un agente aceptor de ácido.

20.

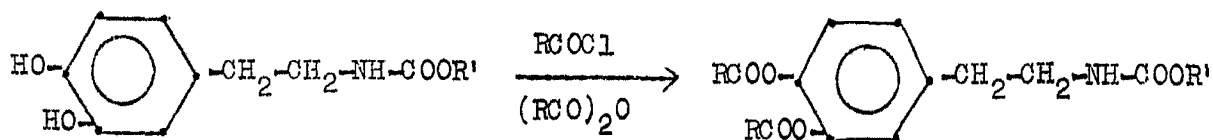
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización, la reacción entre la dopamina y el cloroformiato se conduce en dos fases, cumpliéndose en la primera de ellas

25.

la ecuación



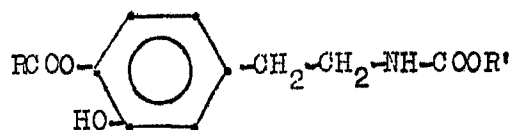
5. y, el producto intermediario resultante en dicha fase, se hace reaccionar en una segunda fase, con un compuesto acílico del radical R, de acuerdo con la ecuación



10. en forma tal que los substituyentes correspondientes a la porción fenólica pueden, opcionalmente, diferir en su significado del correspondiente al grupo amínico; conduciéndose dicha reacción, en la primera fase en medio alcalino y bajo atmósfera inerte y, en la segunda en un medio disolvente inerte y en presencia de un aceptor de ácido, como en la reivindicación 1.
- 15.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, opcionalmente, la segunda fase de la reacción, como se describe en la reivindicación 2, se verifica haciendo reaccionar el compuesto intermediario resultante de la primera fase con proporciones equimoleculares del compuesto acílico, formándose en este caso un producto según la fórmula general, diéster, de la estructura
- 20.

25.



4. Procedimiento para la preparación de derivados esterificados de la dopamina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 2 DIC. 1975

p. a.

JAIME ISERN

P. R.

Firmado: JOSE F. MERO