

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|                             |    |          |        |    |    |
|-----------------------------|----|----------|--------|----|----|
| 19                          | ES | 11<br>21 | 445217 | 10 | A1 |
| 20<br>FECHA DE PRESENTACION |    |          |        |    |    |

PATENTE DE INVENCION

|                   |             |            |
|-------------------|-------------|------------|
| 30<br>PRIORIDADES | 32<br>FECHA | 33<br>PAIS |
| 31<br>NUMERO      |             |            |

|                           |  |   |
|---------------------------|--|---|
| 47<br>FECHA DE PUBLICIDAD | 51<br>CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07C, C07D / A61K | 62<br>PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|---------------------------|--|---|

|  |
|--|
| 64<br>TITULO DE LA INVENCION   |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MONO Y DIESTERES DE LA DOPAMINA" |

|                       |
|-----------------------|
| 71<br>SOLICITANTE (S) |
| FARMASIMES S.A.       |

|                                |
|--------------------------------|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE      |
| BARCELONA, c/. Zamora nº 46-48 |

|                            |
|----------------------------|
| 72<br>INVENTOR (ES)        |
| Dña. Mercedes Charlez Beso |

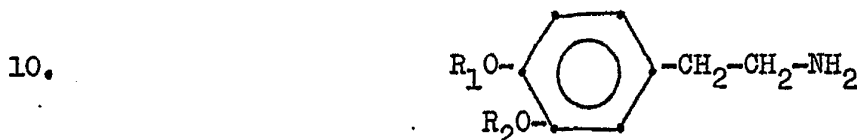
|                    |
|--------------------|
| 73<br>TITULAR (ES) |
| FARMASIMES S.A.    |

|   |
|---|
| 74<br>REPRESENTANTE   |
| Dña. Ma LUISA ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Indust. |

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de la dopamina, o 3,4-dihidroxifenetilamina, en especial de los derivados en que uno o los dos grupos fenólicos están

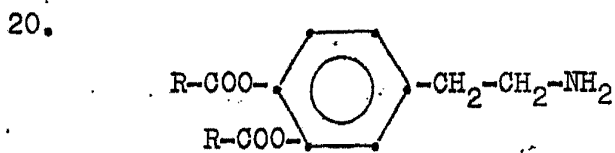
ligados a grupos lipófilos formadores de la función éster. Este grupo de compuestos responden a la fórmula general



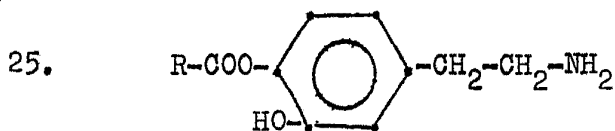
donde  $R_1$  y  $R_2$ , pueden ser iguales y significar un grupo  $R-CO-$ , en el que R representa un radical alquílico  $C_1-C_6$ , arílico, aralquílico o un anillo heterocíclico,

o bien, uno de ellos puede tener el significado indicado y el otro ser hidrógeno.

En general responden a las dos formas estructurales siguientes:



6



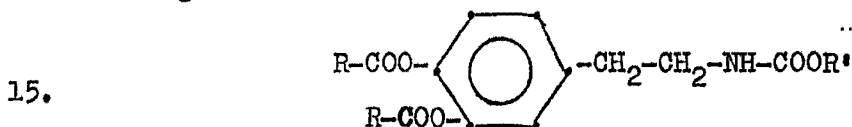
El grupo R puede también representar un grupo

alcofílico, por ejemplo  $C_2H_5-O-$ .

Particularmente se seleccionan en su realización los compuestos siguientes:

- 3,4-diacetoxifenetilamina
- 5. 3,4-diisobutiriloxifenetilamina
- 3,4-dipivaloiloxifenetilamina
- 3,4-dibenzoiloxifenetilamina
- 3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina
- 3-pivaloiloxi-4-hidroxifenetilamina

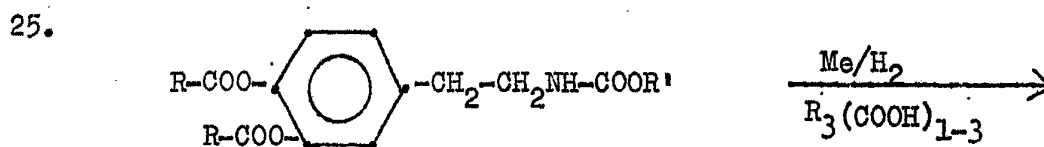
10. El procedimiento objeto de la invención se lleva a cabo según la siguiente tecnología: Como compuesto de partida se utiliza un derivado de dopamina, de la fórmula general

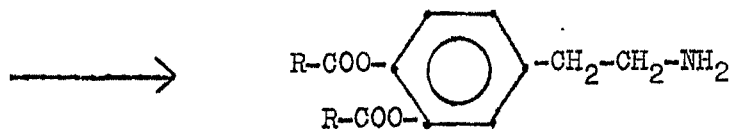


que, como característica fundamental, presenta el grupo amínico parcialmente bloqueado formando un grupo éster.

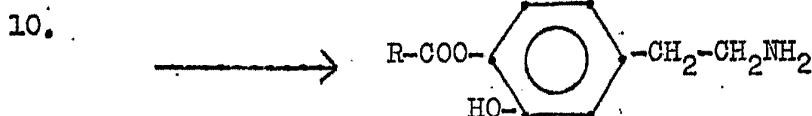
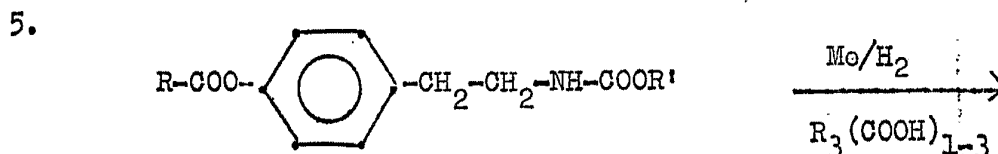
20. En dicha fórmula R tiene el mismo significado que ya le hemos atribuido antes y R' representa un anillo bencílico.

La preparación de los compuestos de la fórmula general citada se conduce por hidrogenación catalítica, según el esquema reaccional siguiente:





o bien



15. donde Me representa un metal de transición normal en su uso como catalizador de hidrogenación, por ejemplo Ni, Pt y Pd entre otros; y  $\text{R}_3(\text{COOH})_{1-3}$  corresponde abreviadamente a la fórmula de un ácido orgánico mono-, bi- o tricarbónico, tales como ácido acético succínico o cítrico.

20. Vemos pues que se trata de una hidrogenación catalítica, en presencia de un ácido de los antes señalados, la cual se lleva a cabo en un medio disolvente inerte y a una temperatura comprendida entre 10° y 70°C.

25. De preferencia se seleccionan como ácidos carbónicos participantes en la hidrogenación los ácidos acético y succínico. Cuando se utiliza el primero, (acético), se pone en el medio reaccional un exceso, para que

al propio tiempo actúe como disolvente. Si se utiliza ácido succínico, el disolvente preferido es dioxano.

5. Los productos resultantes de la hidrogenación se separan bajo la forma de sales con los ácidos carboxílicos utilizados en el medio reaccional; o bien, son convertidos posteriormente en sales de otros ácidos carboxílicos más fuertes, por tratamiento con estos últimos. Así, los productos separados como succinatos vienen normalmente cristalizados como tales, sin embargo,
10. los separados como acetatos se transforman preferentemente en succinatos, maleatos o citratos, por tratamiento con alguno de estos últimos.

15. A las sales citadas podemos añadir, como objeto también de la presente invención, las sales de los ácidos orgánicos sulfónicos y las de los ácidos inorgánicos aceptables terapéuticamente.

20. 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 (esterasas), hidrolizantes de las funciones ésteres 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 disturbios cardiovasculares, (por ejemplo en el shock cardiógeno), 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.
- 25.

Así se sabe que la dopamina no puede ser administrada por vía oral, ya que no es absorbida por el tubo gastroentérico; 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.

5. Los métodos terapéuticos actuales utilizan, para la terapia de los disturbios del sistema nervioso central, la administración de un precursor de la dopamina, como la 1-3,4-dihidroxifenilamina, que es transformada metabólicamente en el cerebro; para la terapia de los disturbios cardiovasculares, la infusión endovenosa de dopamina.

10. 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 grageas o comprimidos para uso oral, o en solución para uso oral o parenteral.

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

Ejemplo 1

Una solución de 4 gr de N-benciloxicarbonil-3,4-

5. diacetoxifenetilamina en 70 cc de ácido acético glacial, es hidrogenada bajo una presión de 3 atm., a la temperatura ambiente y en presencia de 0,6 gr. de paladio sobre carbón al 10 %; se filtra el catalizador, se evapora el exceso de ácido acético; al residuo se mezcla con una cantidad equimolecular de ácido maleico; se calienta a 50°C y se cristaliza con dioxano. Se obtiene así el maleato ácido de la 3,4-diacetoxifenetilamina, con punto de fusión 132°-133°C.

10.

Ejemplo 2

Operando análogamente al ejemplo 1, pero substituyendo la N-benciloxicarbonil-3,4-diacetoxifenetilamina por la N-benciloxicarbonil-3,4-dipivaloxifenetilamina, se obtiene el maleato ácido de 3,4-dipivaloxifenetilamina, con punto de fusión 147°-149°C, (en acetato de etilo).

15.

Ejemplo 3

Operando análogamente al ejemplo 1, pero substituyendo la N-benciloxicarbonil-3,4-diacetoxifenetilamina por la N-benciloxicarbonil-3,4-dibenzoiloxifenetilamina, se obtiene el maleato ácido de la 3,4-dibenzoiloxifenetilamina, con punto de fusión 145° - 147°C (en acetato de etilo).

20.

Ejemplo 4

25. Operando como en el ejemplo 1, pero substituyendo la N-benciloxicarbonil-3,4-diacetoxifenetilamina y empleando ácido succínico en lugar de ácido maleico, se obtiene el succinati ácido de 4-pivaloixi-3-hidroxifenetilamina, con punto de fusión 149-150°C.

Ejemplo 5

Una solución de 7 gr. de N-benciloxicarbonil-3,4-diisobutiriloxifenetilamina y 1,95 gr de ácido succínico en 120 cc. de dioxano, se hidrogena en presencia de 1 gr. de paladio sobre carbón al 10%, bajo 3 atm. y a la temperatura ambiente. Al término de la operación la solución se calienta a 70°C, se filtra y se enfría; de este modo se obtiene el succinato ácido de la 3,4-diisobutiriloxifenetilamina, con punto de fusión 129°-130°C.

Ejemplo 6

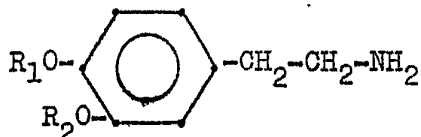
Operando como en el ejemplo 5 pero substituyendo la N-benciloxicarbonil-3,4-diisobutiriloxifenetilamina por la N-benciloxicarbonil-3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina, se obtiene el succinato ácido de la 3,4-dietoxicarboniloxifenetilamina, con punto de fusión 82°-84°C.

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de mono y diésteres de la dopamina, de la fórmula general

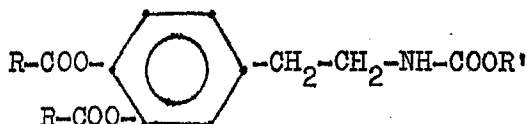


donde  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales y significar un grupo  $R-CO-$ , el que  $R$  representa un radical alquílico  $C_1-C_6$ , arílico, aralquílico o un anillo heterocíclico,

5. o bien, uno de ellos puede tener el significado indicado y el otro ser hidrógeno,

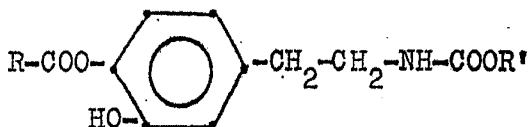
caracterizado porque se somete a un tratamiento de hidrogenación catalítica: un derivado de la dopamina de la fórmula general

10.



6

15.



20.

que presenta el grupo amino parcialmente bloqueado formando un grupo éster, y en cuya fórmula  $R$  tiene el mismo significado dado antes mientras  $R'$  representa un anillo bencílico; cuya hidrogenación se conduce en presencia de un ácido mono-, di- o tricarbóxico, en medio disolvente inerte y a temperatura comprendida entre  $10^\circ$  y  $70^\circ C$ .

25.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador se selecciona entre los metales del grupo de transición de actividad hidrogenante y, en especial, platino o paladio.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se seleccionan preferentemente como ácidos carboxílicos presentes en el medio reaccional ácido acético, succínico o cítrico.

5. 4. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque, cuando el ácido carboxílico seleccionado es ácido acético, se utiliza éste en gran exceso para constituir por si mismo el medio disolvente de la reacción.

10. 5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque cuando el ácido carboxílico seleccionado es succínico, se conduce la reacción en medio disolvente dioxano.

15. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque el acetato resultante del tratamiento se transforma posteriormente en succinato, maleato o citrato, ácidos.

7. Procedimiento para la preparación de mono y diésteres de la dopamina.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 FEB. 1976  
P. a.

M.ª LUISA ESTERNA CUYAS  
P. P.

Firmado: JOSE L. MORRA