



ESPAÑA

| | | | | |
|-------|----|-----------------------|---------|-------|
| 19 ES | 11 | NUMERO | 446.565 | 10 A1 |
| | 21 | | | |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 31-3-76 | |

PATENTE DE INVENCION

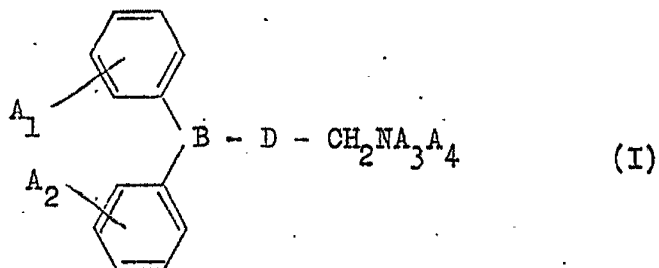
| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 47928/73 | 13-10-73 | Inglaterra. |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C/A61K | Pat. Inv. nº 423.580 de 23-2-74 |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,1-DIFENIL-2-HIDROXI-3-AMINOPROPANO | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| BEECHAM GROUP LIMITED | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, INGLATERRA | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Judith Ann Clark, Michael Stewart Hadley | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU | | |

87 MAR

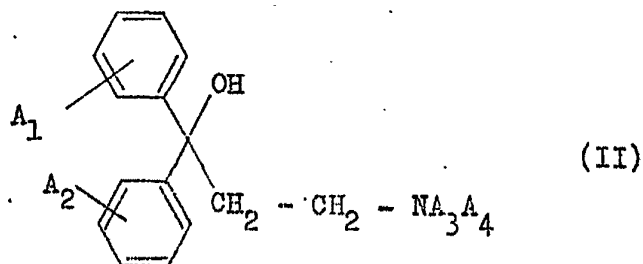


1 Esta invención se refiere a derivados de 1,1-difenil-
2-hidroxi-3-aminopropano que poseen una útil actividad psico-
trópica y que, en particular, ejercen una actividad modifica-
dora del humor tal como actividad elevadora del ánimo.

5 Jones y colaboradores [J. Med. Chem., 14, 161 (1971)],
han demostrado que los compuestos de fórmula (I):



15 donde A_1 y A_2 son átomos de halógeno o hidrógeno o grupos al-
quilo o alcoxi inferiores, A_3 y A_4 son átomos de hidrógeno o
grupos metilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están
unidos forman un anillo de 5-ó-6-miembros y B-D es un grupo
-CH₂-CH₂- o -C=CH-, poseen actividad psicotrópica. En ese
mismo artículo, se ha sugerido que los compuestos de fórmula
(II):



25 podían ser utilizados como intermediarios en la síntesis de
compuestos de fórmula (I) pero no se sugirió que los compues-
tos de fórmula (II) pudieran tener actividad psicotrópica.
Esto puede haber sido debido a que estos compuestos estaban
30 estructuralmente más alejados de la estructura del tipo de



1 la amitriptilina que los compuestos de fórmula (I) de los que se decía que poseían dicha actividad.

5 Sin embargo, en la patente inglesa nº 1.025.051 y en su patente de adición nº 1.039.454, se describe que algunos de los compuestos de fórmula (II) y butilaminas afines poseen actividad anticonvulsiva, antidepresora y diurética. Un compuesto especialmente activo preparado en la adición de la pa-
10 tente es el 1,1-difenil-3-dimetilaminopropan-1-ol y su actividad fue además demostrada por Barron y colaboradores [J. Pharm. Pharmacol., 17, 509 (1965)]. Los autores confirmaron que el compuesto ejercía efectos considerables sobre el sistema nervioso central pero sus resultados indican que el com-
15 puesto también presenta efectos secundarios tales como anorexia, diuresis, ataxia y somnolencia. Estos efectos eran tan intensos que se interrumpió la investigación sobre este compuesto.

20 En la patente inglesa nº 624.118 se sugirió que algunos de los compuestos de fórmula (II) pueden poseer propiedades broncodilatadoras. Esta sugerencia no carece de razón ya que los alcoholes bencílicos frecuentemente poseen actividad farmacológica y especialmente actividad broncodilatadora. Sin embargo, los compuestos de fórmula (II) no han encontrado aplicación como broncodilatadoras.

25 Lutz y colaboradores, [J. Org. Chem., 12, 767 (1949)] han sugerido que los compuestos de fórmula (II) podrían tener actividad antimalárica pero no se ha registrado ninguna actividad de importancia clínica.

30 Greenhill [J. Chem. Soc. (C), 1298 (1970)] describe una serie de compuestos que contienen un grupo hidroxilo alcanólico además del grupo hidroxilo bencílico o en lugar de



1

éste. El autor esperaba que estos compuestos pudieran poseer una actividad farmacológicamente útil debido a que tienen cierta relación con el alcohol bencílico Benzohexol que según se dice posee actividad anti-Parkinson. Sin embargo, el autor se vió obligado a informar que aunque los compuestos habían sido farmacológicamente ensayados, "no se había descubierto ninguna actividad marcada".

5

10

15

Como puede observarse en lo que antecede, se han examinado algunos derivados de difenilpropilamina en búsqueda de agentes terapéuticos pero hasta la fecha ninguno ha encontrado un lugar en medicina. Por lo tanto, es sorprendente que ahora se haya encontrado un grupo de estos compuestos que poseen una útil actividad modificadora del humor. Además se ha encontrado que este grupo de compuestos es capaz de producir un efecto elevador del ánimo al mismo tiempo que están exentos o prácticamente exentos de actividad anti-colinérgica periférica. Los compuestos útiles pueden ser administrados en forma de una composición farmacéutica administrable por vía oral o parenteral.

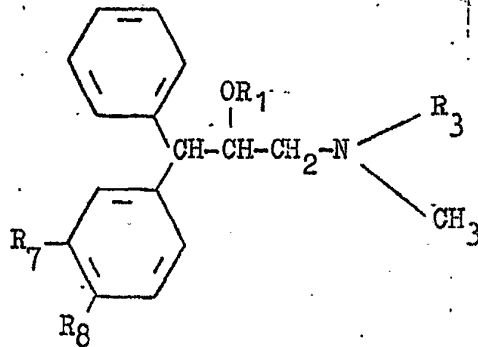
20

25

Uno de los objetos de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que, por administración a los mamíferos, son capaces de producir un efecto psicotrópico y en particular producir un efecto elevador del ánimo sin producir efectos secundarios sustanciales como los asociados con los agentes anti-colinérgicos.

30

Por consiguiente, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable en asociación con un compuesto de fórmula (III):



10

donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo R_9 o $\text{CO}-\text{R}_9$, donde R_9 es un grupo alquilo C_1-C_4 o fenilo; R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo; R_4 es un grupo metilo; o una sal o solvato de los mismos.

15

Las sales de ácido de los compuestos de fórmula (III) comprenden las de los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables como sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, propiónico, cítrico, malónico, málico, láctico, metanosulfónico, toluensulfónico, tartárico o cualquier ácido similar.

20

Los solvatos, si se forman, son normal y preferiblemente hidratos. En el caso más adecuado, R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{CO}-\text{R}_9$ donde los grupos R_9 más adecuados son los grupos metilo o etilo.

Preferiblemente, R_1 es un átomo de hidrógeno.

Muy adecuadamente R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o bencilo.

25

Preferiblemente R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

30

Los compuestos de fórmula (III) poseen un centro de asimetría en el átomo de carbono 2 y los compuestos en los que los dos anillos fenílicos están diferentemente sustituidos poseen otro centro de asimetría en el átomo de car-



31

1

bono 1. Puede utilizarse un isómero óptico puro en las composiciones de esta invención si se desea o bien pueden emplearse mezclas de isómeros. Las mezclas totalmente racémicas tienen la ventaja de la facilidad de su preparación pero los isómeros individuales o las parejas de enantiómeros pueden presentar ciertas diferencias de actividad y de velocidad de iniciación de la acción que hace que su uso en las composiciones de esta invención sea beneficioso.

5

10

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser incluidos ventajosamente en la composición sólida de la invención en forma de una sal de adición de ácido cristalina.

15

20

25

30

Las composiciones de la invención son especialmente útiles en el tratamiento de los estados mentales adversos como, por ejemplo, estados depresivos. Para este tratamiento, los compuestos son generalmente administrados por vía oral aunque también pueden emplearse métodos de administración parenteral. Los preparados orales típicos comprenden tabletas, píldoras, cápsulas, bolsitas, gránulos, polvos, goma de mascar, suspensiones, emulsiones y soluciones; los preparados orales especialmente preferidos son las tabletas y las cápsulas. Cuando sea apropiado, los preparados pueden contener diluyentes, agentes aglomerantes, agentes dispersantes, agentes tensoactivos, agentes lubricantes, materiales de recubrimiento, agentes aromatizantes, agentes colorantes, disolventes, agentes espesantes, agentes suspensores, edulcorantes o cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable convencional, por ejemplo gelatina, lactosa, almidón, talco, estearato magnésico, aceites hidrogenados, poliglicoles y jarabes. Cuando los preparados son tabletas o cápsulas y similares, representan dosis unitarias previamente medidas pero en el caso de los gránulos



1 los, polvos, suspensiones y similares, los preparados pueden presentarse como dosis unitarias previamente medidas o en envases de dosis múltiples de los cuales puede retirarse la dosis unitaria apropiada.

5 Las composiciones inyectables pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, en un líquido farmacéuticamente aceptable (v.g. agua estéril exenta de pirógenos o aceites parenteralmente aceptables) o mezclas de líquidos que pueden contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes u otros preservativos, reguladores del pH (preferiblemente en el intervalo de pH fisiológico de 6,5-7,0), solutos para hacer la solución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes suspensores u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Estas formas se presentarán en forma de
10 dosis unitaria como ampollas o dispositivos de inyección de un solo uso o en forma de dosis múltiples tales como un frasco del que puede retirarse la dosis apropiada o como forma sólida o concentrado que puede ser utilizado para preparar rápidamente una formulación inyectable. Los supositorios que
15 contienen el compuesto también pueden contener vehículos adecuados (v.g. manteca de cacao o poliglicoles).

20 En general, las composiciones de la invención habitualmente irán provistas de direcciones de uso como medicamento antidepresivo.

25 Las formas de dosificación preferidas de la composición serán tabletas o cápsulas convencionales conteniendo una dosis previamente medida para la administración oral. Estas formas de dosificación normalmente contendrán entre 1 y 100 mg de compuesto de fórmula (III) y generalmente entre 2,5 y 75 mg, preferiblemente entre 5 y 50 mg aproximadamente
30



1 Esta dosis normalmente se tomará de 1 a 6 veces al día. La
dosis máxima diaria para un adulto de 70 kg de peso no pasa-
rá normalmente de 360 mg y habitualmente no pasará de los
5 250 mg. Generalmente se prefiere una dosis diaria no superior
a 150 mg. Normalmente, la dosis diaria para un adulto de
70 kg será de 2,5 mg como mínimo, habitualmente de 5 mg como
mínimo.

10 Las composiciones de la invención pueden prepararse por
métodos convencionales de mezcla, combinación, formación de
tabletas y similares.

Los compuestos de fórmula (III) son nuevos a excepción
de aquellos donde R_7 y R_8 son todos ellos átomos de hidró-
geno y o bien (a) R_1 es un átomo de hidrógeno y NR_3R_4 es un
grupo dimetilamino, dietilamino o morfolino, o bien (b) R_1
15 es un grupo acetilo y NR_3R_4 es un grupo dimetilamino.

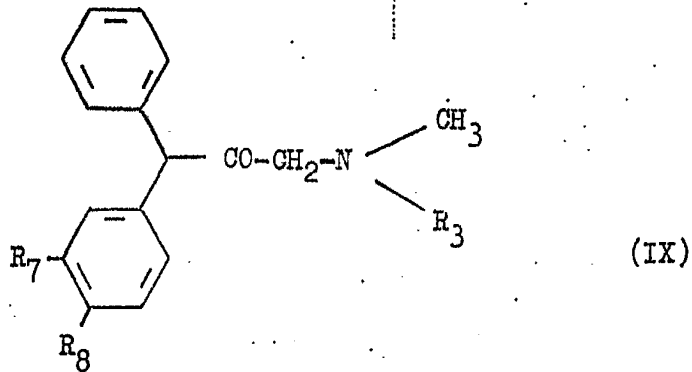
Como ya se ha dicho, los compuestos de fórmula (III)
pueden existir como isómeros ópticos puros o como mezclas
de isómeros. Cuando un compuesto de fórmula (III) se encuen-
tra en forma de isómero óptico, prácticamente libre de otros
isómeros ópticos, es nuevo y forma parte de esta invención.
20 Además, si los compuestos de fórmula (III) son capaces de
existir como una mezcla de cuatro isómeros ópticos, esta in-
vención incluye todos y cada uno de los isómeros ópticos
en forma prácticamente pura o en mezclas de dos o tres de es-
tos isómeros.

25 Esta invención incluye como uno de sus aspectos un pro-
cedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (III)
que comprende la reducción de un compuesto de fórmula (IX):



1

5



10

donde R_3 , R_7 y R_8 son los definidos en relación con la fórmula (III), excepto que R_7 y R_8 no son todos hidrógeno cuando R_3 es un grupo metilo.

Las reacciones estrictamente análogas a ésta son adecuadas para la preparación de otros compuestos de fórmula (III) donde $CHOR_1$ es un grupo $CHOH$.

15

Esta reacción puede efectuarse por medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de hidrógeno y un catalizador metálico de transición o por la acción de un hidruro complejo como borohidruro sódico o similares. Las reacciones se llevan a cabo normalmente en un disolvente orgánico tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. Estas reacciones se efectúan normalmente a cualquier temperatura baja, ambiente o elevada, no extrema, pero generalmente se prefiere una temperatura entre -10 y $110^\circ C$, por ejemplo de 5 a $60^\circ C$, tal como a la temperatura ambiente, ($12-18^\circ C$).

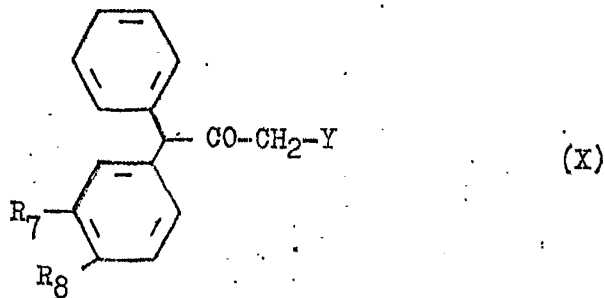
20

25

La amina (IX) puede prepararse por reacción de dimetilamina o bencilmetilamina con un compuesto de fórmula (X):

pag. 17

30





1 donde Y es un grupo desplazable por un nucleófilo y R₇ y R₈ son los definidos en relación con la fórmula (IX) y cuando se emplea bencilmetilamina, escindiendo el grupo bencilo por hidrogenación.

5 Esta reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura no extrema.

Los compuestos de fórmula (X) donde Y es un átomo de halógeno pueden prepararse a partir de la correspondiente metil-cetona por el método de Stevens y colaboradores [J. Org. Chem., 19, 538 (1954)] o métodos análogos. Otros compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de la bromocetona o de la clorocetona de manera convencional.

Los nuevos compuestos intermedios (IX) también constituyen un aspecto de esta invención.

15 Además de ser agentes farmacéuticos útiles por su propio derecho, los compuestos de fórmula (III), cuando se preparan en forma de mezcla de isómeros ópticos, también sirven como intermediarios útiles en la preparación de sus isómeros ópticos prácticamente puros o una mezcla ópticamente activa de estos isómeros.

20 Los compuestos de fórmula (III) pueden ser resueltos normalmente por técnicas convencionales utilizadas por los expertos en este trabajo. Por ejemplo, existen métodos útiles de resolución. Los compuestos de fórmula (III), donde los dos grupos fenilo ópticamente sustituidos son diferentes, pueden separarse en formas eritro y treo, por ejemplo por cristalización fraccionada de una sal. La resolución de las formas eritro y treo en los isómeros d y l puede ser después realizada mediante el uso de un agente de resolución apropiado.

25

30



1 Los ácidos de resolución particularmente adecuados son el ácido (+)mandélico y el ácido (-)mandélico.

EJEMPLO 1

3-(N-Bencil-N-metilamino)-1,1-difenil-propan-2-ol

5 Se añaden 97 g de bencilmetilamina a una solución de 3,9 g de 3-bromo-1,1-difenilpropan-2-ona en 80 ml de éter y la mezcla se agita durante 4 horas. Por extracción con ácido clorhídrico diluído seguido de basificación y posterior extracción en éter se obtiene un aceite que se cromatografía sobre 400 g de gel de sílice. Por elución con mezclas progresivamente graduadas de éter de petróleo y éter se obtiene 10 3-(N-bencil-N-metilamino)-1,1-difenil-propan-2-ona caracterizada como el hidrocioruro (3,8 g, 85 %), p.f. 179-183° (en etanol-éter).

15 Se añaden 1,2 g de borohidruro sódico en 15 ml de agua a una solución de 3,8 g de hidrocioruro de 3-N-bencil-N-metilamino-1,1-difenil-propan-2-ol en 80 ml de metanol y la mezcla se agita durante 1 hora. Después se añaden 4 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en agua; la solución acuosa se lava con éter, se alcaliniza y se extrae con éter. 20 Se obtiene 3-(N-bencil-N-metilamino)-1,1-difenil-propan-2-ol que se caracteriza como el hidrocioruro (3,1 g, 80 %), p.f. 158-161° (de etanol-éter).

25

EJEMPLO 2

3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-p-fluorfenil-1-fenil-propan-2-ol

30

Se añaden gota a gota 14,85 g de bromo en 200 ml de ácido acético a una solución de 20,1 g de 1-p-fluorfenil-1-fenilpropan-2-ona en 200 ml de ácido acético a 60-70°. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se vierte sobre



1 hielo. Aislando el éter en la forma habitual se obtiene
3-bromo-1-p-fluorfenil-1-fenil-propan-2-ona cruda (28 g) que
se convierte por los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 1 en 3-(N-bencil-N-metilamino)-1-p-fluorfenil-1-fenil-
5 propan-2-ol (38 %), p.f. 61-62°.

EJEMPLO 3

3-Dimetilamino-1-p-fluorfenil-1-fenil-propan-2-ol

Se añaden 30 ml de una solución al 33 % de dimetilami-
na en etanol sobre otra solución de 13 g de 3-bromo-1-p-fluor
10 fenil-1-fenil-propan-2-ona en éter seco. Al cabo de 45 minu-
tos, la mezcla de reacción se extrae con ácido clorhídrico
diluido y éter. Por alcalinización del extracto ácido y pos-
terior aislamiento a través de éter en la forma habitual, se
obtiene 3-dimetilamino-1-p-fluorfenil-1-fenil-propan-2-ona,
15 aislada como hidrocioruro (5,8 g, 53 %), p.f. 217-220°.

Por reducción con borohidruro sódico por el procedimien-
to descrito en el Ejemplo 1, seguido de cromatografía en alú-
mina empleando mezclas progresivamente graduales de éter de
petróleo y éter como eluyente se obtiene 3-dimetilamino-1-
20 p-fluorfenil-1-fenil-propan-2-ol (76 %), p.f. 55-57°.

EJEMPLO 4

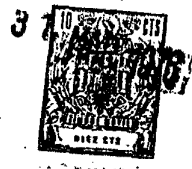
3-Dimetilamino-1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ol

Siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 y
3, la 1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ona se convierte en 3-dime-
tilamino-1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ol (30 %), p.f. 55-58°.

EJEMPLO 5

3-(N-Bencil-N-metilamino)-1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ol

Siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 1 y
2, la 1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ona se convierte en 3-(N-
bencil-N-metilamino)-1-fenil-1-p-tolil-propan-2-ol (25 %)
30 obtenido en forma de aceite.



EJEMPLO DE FARMACOLOGIA 1

a) Ensayos utilizados

1. Prevención de la hipotermia causada por la reserpina para un antidepresivo potencial

Se utiliza el método de Spencer [Antidepressant Drugs, 194 (1967)]. Unos grupos de diez ratones reciben unas dosis orales del compuesto experimental a las 24, 18 y 2 horas anteriores a una inyección intravenosa de reserpina base (Serpasil). Se toman las temperaturas orales de los ratones inmediatamente antes de la administración de la reserpina y después al cabo de 2, 4, 6 y 24 horas.

Se comparan las temperaturas medias de los grupos que han recibido los compuestos experimentales con controles reserpinizados utilizando un ensayo de Students. Los compuestos que producen una diferencia significativa a un nivel $P < 0,001$ se consideran activos. Para cuantificar la actividad anti-reserpínica, se calculan las diferencias acumulativas de temperatura de la de los controles al cabo de 6 y 24 horas (Δ^6 y Δ^{24}). Así, cuanto mayor sea el valor de Δ^6 y Δ^{24} , más activo es el compuesto. Δ^6 debe ser de 5°C como mínimo para que el compuesto se considere activo y de 8°C como mínimo para tener un nivel altamente aceptable de actividad.

2. Inversión de la hipotermia causada por la reserpina

Unos grupos de 10 ratones son inyectados intravenosamente con 1,5 mg/kg de reserpina base. Diecisiete horas más tarde se toman las temperaturas orales de los ratones y se administran subcutáneamente diversas dosis del compuesto experimental o del vehículo. Las temperaturas se toman al cabo de 1, 2, 4, 6 y 24 horas después y los resultados se ana-



1 lizan como en el Ensayo 1 (la vía subcutánea se utiliza por
comodidad ya que los ratones muy deprimidos por reserpiniza-
ción no pueden ser dosificados oralmente con confianza).

5 3. Inhibición de la absorción de Noradrenalina y de 5-hidro-
xitriptamina in vitro

Se aíslan los sinaptosomas de los cerebros de ratas macho Wistar (150-170 g) y se determina la absorción de mono-
amina por el método de Snyder y Coyle (1968) [Snyder, S.H.
y Coyle, J.T., J. Pharmac. exp. Ther. 165, (1968) 78-86].
10 La absorción se determina durante un periodo de 10 minutos en
lugar de los 5 minutos normales.

4. Respuesta midriática en ratones

Unos grupos de cinco ratones se seleccionan previamente
para lograr la uniformidad del diámetro de la pupila utili-
zando un microscopio binocular con un ocular calibrado. Se
15 miden los tamaños de la pupila a diversos intervalos después
de una inyección intraperitoneal del compuesto experimental
y en el tiempo punta se representa una curva del porcentaje
de aumento del diámetro de la pupila en función del logarit-
mo de la dosis. A partir de esta curva se halla la dosis que
20 produce un aumento del 200 % en el tamaño de la pupila (esto
se encuentra en la parte lineal de la curva).

(Los compuestos anticolinérgicos producen un aumento
del diámetro de la pupila (midriasis), por lo tanto, cuanto
25 mayor sea la dosis registrada, menor es el efecto secundario
probable).

5. Determinación del pA_2 en el ileo del cobaya

Este experimento mide el antagonismo in vitro a la
acetilcolina (un posible efecto secundario) y cuanto menor
30 sea el valor de pA_2 mejor es el compuesto. El valor pA_x se



1

define como el logaritmo negativo en base 10 de la concentración molar de antagonista que reducirá el efecto de una dosis múltiple (X) de una droga activa a la de una dosis simple. Por lo tanto, es un medio de expresar la actividad anticolinérgica que es independiente de la dosis de acetilcolina y del trozo de tejido utilizado.

5

El método empleado es similar al de Schild [Brit J. Pharmacol., 14, (1959), 48], siendo bañado el tejido en solución de Tyrode y obteniéndose la curva de dosis-respuesta para la acetilcolina. Esta curva de dosis-respuesta se repite en presencia de varias dosis de compuesto experimental y el pA₂ se halla a partir de una representación de (log relación de dosis - 1) en función de la concentración molar del compuesto experimental.

10

15

6. Animales y soluciones

Para todos los experimentos se utilizan ratones macho Carworth Europe, excepto en los que se utiliza la membrana nictitante del gato y los compuestos experimentales se administran por vía oral como soluciones en agua destilada. Los compuestos para administración intravenosa se disuelven en solución salina al 0,9 %, excepto en el caso de la reserpina que se disuelven en ácido acético diluido regulado a pH 5. Salvo indicación en contrario, el intervalo de dosificación es de una hora.

20

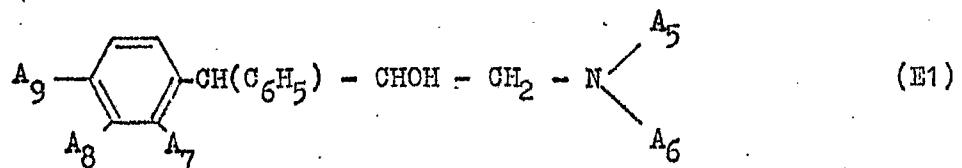
25

b) Resultados

1 - Prevención de la hipotermia causada por la reserpina

Los compuestos de fórmula E1 y E2:

30





1



y los compuestos patrón Imiprimina y Amitriptilina se ensayan como se ha descrito en otra parte. Los resultados se encuentran en las Tablas I y II.

5

TABLA I

| | | | | | | Ensayo de prevención de la reserpina | | |
|---|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <u>A₅</u> | <u>A₆</u> | <u>A₇</u> | <u>A₈</u> | <u>A₉</u> | <u>Sal</u> | <u>Dosis mg/kg</u> | <u>Δ⁶(°C)</u> | <u>Δ²⁴(°C)</u> |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | HBr | 20 | 13 | 19 |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | H | H | H | HCl | 30 | 10 | 11 |
| CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | H | H | F | | 30 | 9 | 11 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | F | | 20 | 11 | 15 |
| H | CH ₃ | H | H | F | | 30 | 12 | 21 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | Cl | | 30 | 13 | 22 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | Cl | H | HCl | 20 | 10 | 17 |
| CH ₃ | CH ₃ | CH ₃ | H | H | HCl | 30 | 11 | 14 |
| CH ₃ | H | H | H | CH ₃ | HCl | 100 | 6 | 6 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | H | H | H | HCl | 30 | 11 | 11 |
| CH ₃ | H | H | H | H | HCl | 20 | > 10 | > 10 |

10

15

20

TABLA II

| | | | | Ensayo de prevención de la reserpina | | |
|-------------------------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <u>A₁₀</u> | <u>A₁₁</u> | <u>A₁₂</u> | | <u>Dosis mg/kg</u> | <u>Δ⁶(°C)</u> | <u>Δ²⁴(°C)</u> |
| CH ₃ | H | NHCH ₃ | | 30 | 7 | 13 |
| CH ₃ | H | N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ | | 100 | 6 | 8 |
| H | H | morfolino | | 100 | 10 | 10 |
| H | H | piperidino | | 100 | 9 | 10 |
| H | COCH ₃ | N(CH ₃) ₂ | | 20 | > 10 | > 10 |
| Hidrocloruro de Imiprimina | | | | 30 | 10 | 17 |
| Hidrocloruro de Amitriptilina | | | | 30 | 12 | 22 |

25

30



2 - Inversión de la hipotermia causada por la reserpina

Utilizando el ensayo descrito en a)2, se hallan los siguientes resultados para ciertos compuestos de fórmula E1:

TABLA III

| A ₅ | A ₆ | A ₇ | A ₈ | A ₉ | Sal | Ensayo de inversión de la reserpina | | |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | | | | Dosis mg/kg | Δ ⁶ (°C) | Δ ²⁴ (°C) |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | HBr | 20 | 14 | 22 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | F | HCl | 25 | 17 | 23 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | Cl | | 30 | 9 | 11 |
| Imipramina | | | | | HCl | 10 | 18 | 18 |

3 - Inhibición de la Noradrenalina y de la 5-hidroxitriptamina

Utilizando el ensayo descrito en a)3, se hallan los siguientes resultados para ciertos compuestos de fórmula E1:

TABLA IV

| A ₅ | A ₆ | A ₇ | A ₈ | A ₉ | Sal | Inhibición de la absorción de monoamina | | |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---|--------|---------|
| | | | | | | Concentración molar | NA (%) | 5HT (%) |
| H | CH ₃ | H | H | H | HCl | 10 ⁻⁵ | 85 | |
| | | | | | | 10 ⁻⁶ | 65 | |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | F | | 10 ⁻⁵ | 80 | 85 |
| | | | | | | 10 ⁻⁶ | 59 | 60 |
| Imipramina | | | | | HCl | 10 ⁻⁵ | 85 | 90 |
| | | | | | | 10 ⁻⁶ | 56 | 55 |

4 - Respuesta midriática en ratones y pA₂ en cobayas

Los compuestos de fórmula E1 se ensayan como se describe en a)4 y a)5 para dar los resultados indicados en la Ta-



1 bla V.

TABLA V

| | | | | | | Efecto secundario anticolinérgico | |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----|--|-------------------------------|
| | | | | | | Midriasis - Dosis para causar un efecto del 200%, mg/kg. | pa ₂ sobre el íleo |
| A ₅ | A ₆ | A ₇ | A ₈ | A ₉ | Sal | | |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | HBr | 41 | 5 |
| H | CH ₃ | H | H | H | HCl | 114 | 5 |
| CH ₃ | H | H | H | F | HCl | 92 | 4 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | H | Cl | HCl | 40 | 5 |
| Imipramina | | | | | HCl | 18 | 9 |
| Amitriptilina | | | | | HCl | 6 | 8 |

5

10

EJEMPLO FARMACOLOGICO 2

a) Ensayos utilizados

15

Los ensayos de prevención de la reserpina, inversión de la reserpina e inhibición de la absorción de noradrenalina se realizan como se ha descrito en el ejemplo anterior. El ensayo de midriasis también ha sido descrito en el ejemplo anterior pero empleando dosis de 20 mg/kg de cada compuesto, después de lo cual se representa una curva del porcentaje de aumento del diámetro de la pupila en función del tiempo y se integra el porcentaje de aumento en función del tiempo durante 0-120 minutos después de la dosificación, expresándose el resultado como un porcentaje.

20

b) Resultados

25

(+)-3-dimetilamino-1,1-difenilpropan-2-ol es el Compuesto A

(+)-3-dimetilamino-1,1-difenilpropan-2-ol es el Compuesto B

30

(-)-3-dimetilamino-1,1-difenilpropan-2-ol es el Compuesto C



1976

1

Inhibición de la absorción de noradrenalina in vitro

Midriasis integral, % en 120 minutos

| Compuesto | Concentración | | Dosis | % |
|-----------|---------------|----|----------|-------|
| | molar | % | | |
| A | 10^{-6} | 63 | 20 mg/kg | 7400 |
| B | 10^{-6} | 40 | 20 mg/kg | 12600 |
| C | 10^{-6} | 64 | 20 mg/kg | 6700 |

5

| Compuesto | Dosis | Prevención de la reserpina | | Inversión de la reserpina | |
|-----------|-------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | $\Delta^6(^{\circ}\text{C})$ | $\Delta^{24(^{\circ}\text{C})}$ | $\Delta^6(^{\circ}\text{C})$ | $\Delta^{24(^{\circ}\text{C})}$ |
| A | 10 | 12 | 16 | 16 | 20 |
| | 20 | 15 | 19 | 14 | 17 |
| | 40 | 15 | 22 | 15 | 20 |
| B | 10 | 12 | 15 | 16 | 27 |
| | 20 | 16 | 23 | 15 | 19 |
| | 40 | 16 | 25 | 13 | 19 |
| C | 10 | 11 | 17 | 6 | 3 |
| | 20 | 13 | 19 | 16 | 19 |
| | 40 | 12 | 19 | 13 | 20 |

10

15

20

Estos resultados indican que el isómero (-) presenta menores efectos anticolinérgicos periféricos que el isómero (+) y que el isómero (+) es más activo que el isómero (-) en el ensayo de inversión de la reserpina a dosis bajas pero que los dos isómeros ejercen efectos aproximadamente iguales en los ensayos de prevención de la reserpina.

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

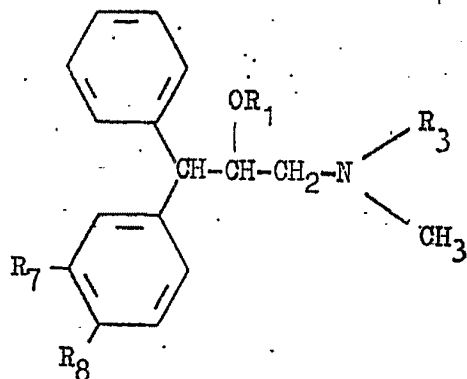
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,1-difenil-2-hidroxi-3-aminopropano de fórmula:

30



1

5

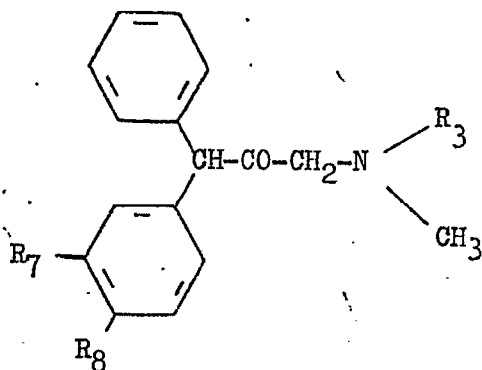


10

15

donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo GOR_9 , donde R_9 es un grupo alquilo C_{1-4} o fenilo; R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o bencilo; R_7 es un átomo de hidrógeno cuando R_8 es un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi; y R_8 es un átomo de hidrógeno cuando R_7 es un átomo de fluor, cloro o bromo o un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi; cuyo procedimiento consiste en reducir con un hidruro metálico complejo o con hidrógeno y un catalizador de metal de transición un compuesto de fórmula:

20



25

donde R_3 , R_7 y R_8 son los definidos anteriormente, para dar un compuesto de fórmula:

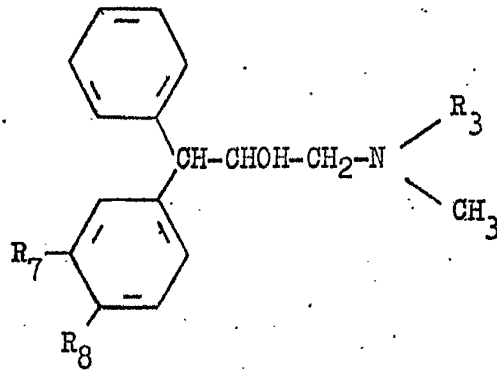
[Handwritten signature]
30

81 MAR 1976



1

5



y después, si se desea, acilar el grupo hidroxilo.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₃ es hidrógeno o metilo; R₇ es hidrógeno y R₈ es cloro.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R₃ es hidrógeno o metilo; R₇ es cloro y R₈ es hidrógeno.

18

4. Se reivindica por ultimo como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,1-DIFENIL-2-HIDROXI-3-AMINOPROPANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 31 de Marzo de 1976
BERNARDO UNGRIA
P. P.

25

30