

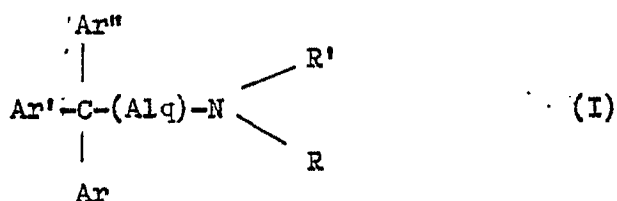


19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
568.439	16 de abril de 1.975	Norteamérica
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar 1,1,1-triaril-alquilaminas		
71 SOLICITANTE (S)		
G.D.SEARLE & CO.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
P.O. Box 5110, Chicado, Illinois 60680, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
Gilbert William Adelstein, Esam Zafer Dajani Chung Hwai Yen.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula general



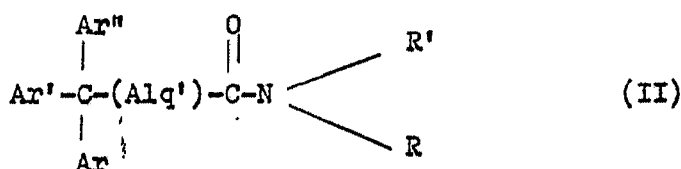
5 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileo de cadena recta o ramificada conteniendo 2-4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo, fenilo alquil-sustituído en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo halo-sustituído, fenilo alcoxi-sustituído en donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono; Ar'' es fenilo,
10 fenilo alquil-sustituído en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo halo-sustituído, fenilo alcoxi-sustituído en donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, pirídilo o tienilo; R y R' junto con N es una estructura azabicycloalcano que contiene de 6 a 9
15 átomos de carbono y que contiene al menos 5 átomos en cada anillo de azabicycloalquilo o 4-azatriciclo/4.3.1.1^{3,8}/undec-4-ilo.

Los radicales alquileo abarcados por el término Alq están ejemplificados por etileno, propileno o trimetileno.
20 El término "radical alquilo" está ejemplificado por metilo, etilo, propilo y butilo. El término "radical alcoxi" está ejemplificado por metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. El término "halógeno" está ejemplificado por fluor, cloro, bromo o yodo. R y R' junto con N forman una estructura azabicycloalcano que
25 contiene 6-9 átomos de carbono y contiene al menos 5 átomos en cada anillo del azabicycloalquilo el cual está ejemplifica-

do por 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-azabicyclo[3.3.1]nonilo.

5 Las bases orgánicas de esta invención forman sales de adición de ácido no tóxicas con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales se forman con ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinnámico, acético, benzóico, glucónico, ascórbico y otros.

10 El procedimiento de la presente invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



15 en la que Ar, Ar', Arⁿ, NRR' se definen como anteriormente y Alq' es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, con un agente reductor adecuado, en presencia de un disolvente orgánico.

20 Agentes reductores adecuados para la práctica de esta invención son los agentes reductores del tipo hidruro, tales como hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutil-aluminio e hidruro de sodio-bis-(2-metoxietoxi)aluminio. Un agente reductor particularmente preferido es el hidruro de litio-aluminio. Los disolventes orgánicos que son útiles para la práctica de esta invención son tetrahidrofurano, éter etílico, 1,2-dimetoxietano y diglima (el éter dimetílico de dietilenglicol). El tetrahidrofurano es un disolvente preferido).
25

Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los mismos son unos potentes agentes antidiarréicos que muestran poca o ninguna actividad analgésica indeseable.

5 La utilidad antidiarréica de los presentes compuestos se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal. Cuando se ensayan en el siguiente procedimiento (Ensayo de harina de carbón vegetal), se ha encontrado que el hidrocloreuro de 2-(3,3,3-trifenilpropil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano resulta activo en su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal.

Ensayo de harina de carbón vegetal

15 Ratones con un peso de 18-24 g y que previamente habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas, son suministrados oralmente, cada uno con 0,2 ml de una suspensión que contiene 10 % de carbón vegetal y 1 % de metal de celulosa. Los compuestos del ensayo son administrados intragastricamente 1 hora antes de la harina de carbón vegetal. Transcurridas 3,5 horas desde la administración de la

20 harina, los ratones son sacrificados mediante dislocación cervical y se examinan el fecum con respecto a la presencia o ausencia de carbón vegetal, sobre una base de todo o nada.

Cada compuesto se ensaya a tres niveles de dosis (normalmente 30, 10 y 3 mg/kg) en grupos de 6 ratones por nivel de

25 dosis. Grupos de control de ratones fueron suministrados solamente con salmuera, simultaneamente con cada grupo de ensayo.

La evaluación del efecto analgésico de los presentes compuestos se lleva a cabo en el ensayo de clip en el rabo. Cuando se ensaya en el siguiente procedimiento (ensayo de clip en el rabo) se encuentra que el hidrocloreto de 2-(3,3,3-trifenilpropil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano no muestra actividad analgésica.

Ensayo del clip en el rabo

Se aplica un clip especial a la base del rabo del ratón (macho adulto con un peso de 18-25 g) y se mide el tiempo que tarda el animal en volverse para morder el clip. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga. En el experimento solamente se incluyen aquellos ratones que intentan morder el clip. El compuesto del ensayo se administra entonces intraperitonealmente y se determina la respuesta a la colocación del clip en 30, 60, 90 y 120 minutos después del tratamiento. Se considera una respuesta positiva en el caso de que el animal necesite más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Un compuesto del ensayo se considera activo cuando el 50 % o más de los animales usados muestran una respuesta positiva.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente compuestos ilustrativos de la presente invención y métodos para la preparación de los mismos. En todos los ejemplos indicados a continuación, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales en partes

en peso, a menos que se diga otra cosa.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 2 partes de trifenilcarbinol y 8 partes de ácido malónico se calienta a 170° durante 3 horas. Esta mezcla se enfría y se disuelve en etanol caliente. Tras enfriar cristaliza en el etanol ácido 3,3-trifenilpropiónico, que funde a 182°. Se refluje una parte del ácido 3,3,3-trifenilpropiónico con 5 partes de cloruro de tionilo, durante 4 horas, y el exceso de cloruro de tionilo se separa bajo vacío para proporcionar el cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo en bruto. Se hace reaccionar una parte de este cloruro de ácido con 2 partes de 2-azabicyclo[2,2,2]octano en 50 partes de benceno. La amida precipitada se filtra y la solución benecénica se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora el benceno. El aceite restante se cristaliza para proporcionar 2-(3,3,3-trifenilpropionil)-2-azabicyclo[2,2,2]. Se hacen reaccionar 0,9 partes de éste material con 0,37 partes de hidruro de litio-aluminio en 15 partes de tetrahidrofurano, a reflujo, durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría y se trata con una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico para descomponer cualquier hidruro de litio-aluminio sin reaccionar. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se separa in vacuo para proporcionar un aceite residual que se recibe en éter. La extracción de la solución etérea con ácido clorhídrico al 10 %, forma una goma insoluble que se disuelve en cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para proporcionar el hidrocioruro de 2-(3,3,3-trifenilpropil)-2-azabicyclo[2,2,2]-octano, que funde a 222-223°C.

La sustitución del ácido 3,3,3-trifenilpropiónico

nico del ejemplo 1 por ácido 4,4,4-trifenilbutírico y la práctica repetición del procedimiento del ejemplo 1, proporciona hidrocioruro de 2-(4,4,4-trifenilbutil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

5

EJEMPLO 2

Empleando 2 partes de di-4-metoxifenil-4-metilfenilcarbinol en lugar del trifenilcarbinol usado en el ejemplo 1 y llevando a cabo practicamente el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 2-[3,3-(4-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)propil]-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

10

EJEMPLO 3

Empleando 2 partes de di-4-clorofenil-4-etoxifenilcarbinol en lugar del trifenilcarbinol usado en el ejemplo 1, y efectuándose practicamente el procedimiento aquí detallado, se obtiene 2-[3,3-(4-clorofenil)-3-(4-etoxifenil)propil]-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

15

EJEMPLO 4

Empleando 2 partes de di-4-fluorfenil-4-etilfenilcarbinol en lugar del trifenilcarbinol usado en el ejemplo 1, dos partes de 6-azabicyclo[3,2,1]octano en lugar del 2-azabicyclo[2,2,2]octano del ejemplo 1 y llevando a cabo practicamente el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 6-[3,3-(4-fluorfenil)-3-(4-etilfenil)propil]-6-azabicyclo[3,2,1]octano.

20

EJEMPLO 5

Siguiendo los procedimientos indicados en el

25

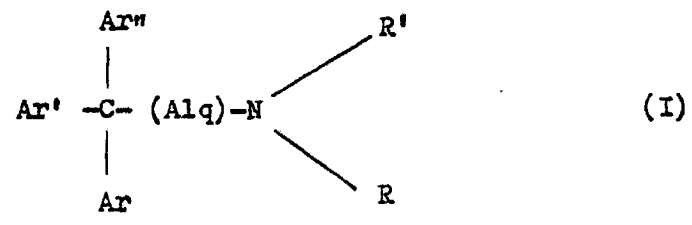
ejemplo 1, se hace reaccionar una parte de cloruro de 3,3,3-trifenilpropionilo y 2 partes de 2-azabicyclo[3,3,1]nonano, para dar 2-(3,3,3-trifenilpropionil)-2-azabicyclo[3,3,1]nonano. Se hacen reaccionar 0,23 partes de ésta amida con el 0,05
5 partes de hidruro de litio-aluminio en 3 partes en volumen de éter etílico para proporcionar 2-(3,3,3-trifenilpropil)-2-(3,3,3-trifenilpropil)-2-azabicyclo[3,3,1]nonano.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe
10 hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

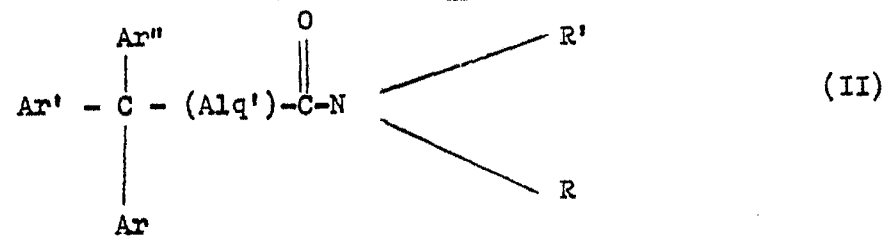


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar 1,1,1-triaril-alquilaminas, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileno de cadena recta o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo, fenilo sustituido por alquilo en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo sustituido por halo, fenilo sustituido por alcoxi, en donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono; Ar'' es fenilo, fenilo sustituido por alquilo en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo sustituido por halo, fenilo sustituido por alcoxi en donde el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, piridilo o tienilo; R y R' junto con N es una estructura azabicycloalcano con 6 a 9 átomos de carbono y conteniendo al menos 5 átomos en cada anillo del azabicycloalquilo o 4-azatriciclo[4,3,1,1^{3,8}]undec-4-ilo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



20 en la que Ar, Ar', Ar'' y NRR' se definen como anteriormente y Alq' es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono, con un agente reductor

adecuado, en presencia de un disolvente de éter orgánico y con calentamiento.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor usado es hidruro de litio-aluminio.

3.- Procedimiento para preparar 1,1,1-triarilalquilaminas tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 1977

G.D. SEARLE & CO.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'G.D. Searle', is written over a faint, circular stamp or seal. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.