

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

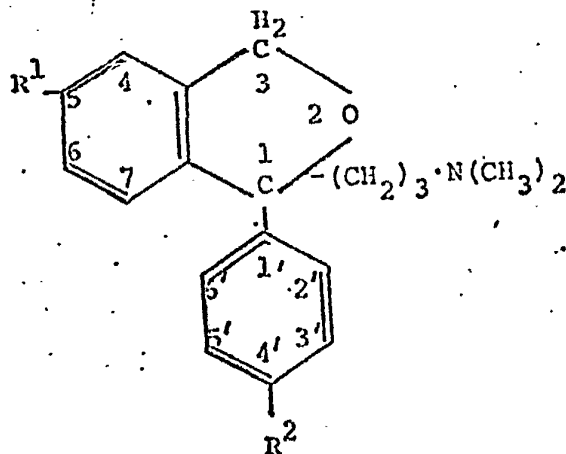
⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A1
	⑫	454.980	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		12.1.77	

PATENTE DE INVENCION

A1 454.980. 780401 A61K 31/34

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③③ FECHA	③④ PAIS
1486/76 provisional	14.1.76	G. Bretaña
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
④④ TITULO DE LA INVENCION		
"METODO PARA PREPARAR UN FTALANO"		
⑦① SOLICITANTE (S)		
KEFALAS A/S		(Lu 10-171)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Ottiliavej 7-9, 2500 Copenhagen-Valby, Dinamarca		
⑦② INVENTOR (ES)		
Klaus Peter Bøgesø y Anders Staushøll Toft		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 64.760)

1 La presente invención se refiere a un método para  
la preparación de ftalanos de la siguiente fórmula general:



donde  $R^1$  y  $R^2$  representan, cada uno, halógeno, un grupo tri-  
fluorometilo o un grupo ciano, así como de sus sales de adi-  
ción de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar  
ftalanos de fórmula I, un método para prepararlos, un méto-  
do para aliviar, paliar, mitigar o inhibir con ellos las ma-  
nifestaciones de ciertas anomalías fisiológico-sicológi-  
cas en animales, y composiciones farmacéuticas que compren-  
den tales compuestos como ingrediente activo. Otros objetos  
20 serán evidentes para los expertos en la técnica, y aún otros  
objetos se harán evidentes más adelante.

25 Durante muchos años se consideró que las depresio-  
nes estaban relacionadas con una actividad disminuída de  
procedimientos adrenérgicos centrales, y se sugería que la  
actividad antidepressiva de las drogas tipo imipramina era  
resultado de una inhibición de la re-captación de noradre-  
nalina. Por tanto, los esfuerzos se concentraron en hallar  
drogas que potenciasen la noradrenalina evitando la re-cap-  
tación. Entre los ftalanos descritos en la patente de los  
30 EE.UU. n.º 3.467.675 se halló que el compuesto más potente

1 que tenía efecto de potenciación de la noradrenalina era  
un ftalano que tenía grupos metilo en la posición 3 de la  
estructura de anillo, ningún sustituyente en el anillo de  
fenilo, un anillo fénilo no sustituido en posición 1, y un  
5 grupo monometilaminopropil unido en posición 1. De hecho,  
se halló que solo los compuestos que tenían dos grupos me-  
tilo en posición 3 eran potenciadores muy potentes de la no-  
radrenalina; P.V. Petersen y otros, Acta Pharmacol. et To-  
xicol., 1966, vol. 24, pág. 121.

10 En base a recientes avances en la farmacología y  
bioquímica de antidepresivos y depresiones, Carlsson y  
otros, "Effect of antidepressant drugs on the depletion of  
intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by  
15 4-methyl- $\alpha$ '-ethyl-meta-tyramine" (Efecto de las drogas an-  
tidepressivas sobre el agotamiento de las reservas intraneu-  
ronales de 5-hidroxitriptamina en el cerebro, causado por  
4-metil- $\alpha$ '-etil-meta-tiramina), Europ.J.Pharmacol., 1969,  
5, 357-366, sugirieron que el bloqueo de la re-captación  
de 5-hidroxitriptamina está implicado en la acción de ele-  
20 vación del humor de los antidepresivos tricíclicos, mientras  
que el bloqueo de la re-captación de noradrenalina favore-  
ce el impulso en los pacientes deprimidos. Además, Lapin y  
Oxenkrug, "Intensification of the central serotonergic  
processes as a possible determinant of the thymoleptic  
25 effect" (Intensificación de los procedimientos serotoninér-  
gicos centrales como posible determinante del efecto timo-  
léptico), Lancet, 1969, 1, 132-136, sugieren que el efecto  
de elevación del humor de los inhibidores de monoaminooxida-  
sa y de la terapia electroconvulsiva está relacionado con  
30 una intensificación de los procedimientos serotoninérgicos

1 en el cerebro.

5 Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que los ftalanos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácidos con ácidos farmacéuticamente aceptables, tienen fuertes efectos de potenciación sobre el triptófano y 5-hidroxitriptófano, como se muestra en ensayos normalizados de confianza, en vivo, con animales de ensayo, y también in vitro. Al mismo tiempo, los compuestos no tienen prácticamente ningún efecto de potenciación sobre la noradrenalina ni la adrenalina.

10 Los compuestos de fórmula I donde al menos uno de los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  es un grupo ciano, son compuestos nuevos, mientras que los demás compuestos han sido reivindicados de manera amplia en la patente de los EE.UU. nº 3.467.675, aunque no han sido preparados ni sugeridos con anterioridad.

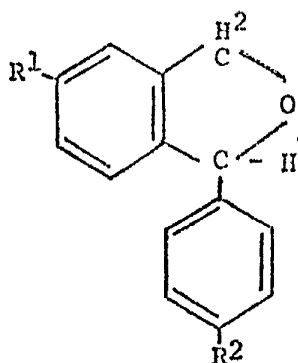
15 Los compuestos de fórmula I y sus sales no tóxicas de adición de ácido se pueden administrar tanto oral como parenteralmente, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

20 Los métodos para preparar los ftalanos de fórmula I pueden ser los métodos bien conocidos en la técnica para preparar ftalanos similares, tales como los métodos descritos en la patente de los EE.UU. nº 3.467.675 o cualquier otro equivalente químico obvio de estos métodos.

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I son preferiblemente sales de ácidos no tóxicos farmacológicamente aceptables, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, y ácidos orgánicos ta-

1 les como ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, áci-  
do cítrico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido metanosul-  
fónico, ácido embónico y similares.

5 Los compuestos de fórmula I se preparan haciendo  
reaccionar un compuesto de fórmula general:



II

10

15 donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes, con un haluro  
de 3-dimetilaminopropilo, en presencia de un agente conden-  
sador tal como una amida alcalina, por ejemplo amida sódi-  
ca o amida potásica, butil-litio, fenil-litio o similares,  
y aislando el compuesto de fórmula I obtenido, ya sea como  
amina libre o como sal de adición de ácido no tóxico.

20 La reacción se efectúa preferiblemente en presen-  
cia de un disolvente orgánico inerte.

Los siguientes ejemplos se dan a título de ilustra-  
ción solo, y no se han de considerar como limitativos.

Ejemplo 1 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-  
-ftalancarbonitrilo y su oxalato

25 El material de partida, 1-(4'-fluorofenil)-5-cia-  
noftalano, se preparó de la siguiente manera:

300 gramos de 4-bromo-4'-fluoro-2-(hidroximetil)-  
benzofenona se disolvieron en 750 mililitros de éter y se  
añadieron gota a gota a una suspensión de 25 gramos de hi-  
druro de litio aluminio en 900 mililitros de éter, a tal

30

1 velocidad que la mezcla experimentase reflujo suave. Luego  
se trató la mezcla a reflujo durante dos horas, tras lo cual  
se hidrolizó con agua. La fase etérea se decantó de las sa-  
les metálicas precipitadas, que se lavaron dos veces con  
5 éter. Las fases etéreas recogidas se secaron sobre sulfato  
de magnesio anhidro y se evaporaron bajo vacío. Rendimien-  
to: 305 gramos de (4-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-(4-fluo-  
rofenil)metanol impuro, en forma de aceite, que se usó di-  
rectamente en la etapa siguiente.

10 Los 305 gramos de aceite se calentaron durante  
tres horas en un baño de vapor de agua, en 2400 mililitros  
de ácido fosfórico acuoso al 60%, mientras se agitaba enér-  
gicamente. La mezcla se vertió en dos litros de agua de  
hielo, y se sometió a extracción con éter. La fase etérea  
15 se lavó hasta reacción neutra con agua, y se secó sobre sul-  
fato de magnesio anhidro, se trató con carbono activo y se  
evaporó bajo vacío. El residuo (256 gramos) se destiló bajo  
vacío, y se obtuvieron 177 gramos de 1-(4'-fluorofenil)-5-  
-bromoftalano, que hervía a 170-175 grados centígrados/ 1  
20 mm Hg, como aceite amarillo.

177 gramos de 1-(4'-fluorofenil)-5-bromoftalano y  
62,5 gramos de cupro cianuro se trataron a reflujo durante  
cuatro horas en 200 mililitros de dimetilformamida. La mez-  
cla de reacción se vertió en una solución de 120 gramos de  
25 cianuro sódico en 600 mililitros de agua. La mezcla se agi-  
tó durante diez minutos y se enfrió. Los cristales que se  
separaron se filtraron con succión, y el filtrado se some-  
tió una vez a extracción con 200 mililitros de benceno. Los  
cristales se disolvieron en 200 mililitros de benceno y las  
30 fases de benceno reunidas se sometieron a extracción con so-

1      lución acuosa de cianuro sódico al 10% y agua, se secaron  
sobre sulfato de magnesio anhidro, se trataron con carbono  
activo y se evaporaron bajo vacío. Por enfriamiento cristali-  
liza 1-(4'-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo; se añadió  
5      éter de petróleo y se filtraron los cristales con succión.  
Rendimiento: 122 gramos, que funden a 87-90 grados centígra-  
dos. Por recristalización con éter de petróleo:éter (1:1)  
se obtuvieron 96 gramos que fundían a 95-97 grados centí-  
grados.

10               21 gramos de hidruro sódico (al 50% en aceite mi-  
neral) se disolvieron, en una atmósfera de nitrógeno, en 900  
mililitros de sulfóxido de dimetilo, a 60-70 grados centí-  
grados. A la solución resultante de metilsulfinilmetida só-  
dica se añadieron gota a gota, mientras se enfriaba, 96 gra-  
15      mos de 1-(4'-fluorofenil)-5-ftalancarbonitrilo disueltos en  
150 mililitros de sulfóxido de dimetilo. La temperatura de  
reacción se mantuvo a 25 grados centígrados. Cuando se com-  
pletó la adición la mezcla se agitó durante diez minutos a  
temperatura ambiente. Luego se añadieron rápidamente 53 gra-  
20      mos de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 25 mililitros de  
sulfóxido de dimetilo, y la mezcla de reacción se calentó a  
40 grados centígrados y se mantuvo ahí durante 50 minutos.  
Luego se vertió la mezcla en agua de hielo y se sometió a  
extracción con éter. La fase etérea se sometió a extracción  
25      con ácido acético acuoso al 20%. La solución en ácido acéti-  
co se hizo alcalina con solución de hidróxido sódico 10N, y  
se sometió a extracción con éter, que se lavó varias veces  
con agua. La fase etérea se separó, se secó sobre carbonato  
potásico anhidro, se trató con carbono activo y se evaporó  
30      bajo vacío. El residuo fué un aceite (80 gramos) que se des-

1     tiló bajo vacío y produjo 56 gramos de 1-(4'-fluorofenil)-  
-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalancarbonitrilo, que hervía  
a 175-181 grados centígrados/0,03 mm Hg.

5     El oxalato correspondiente se obtuvo de manera  
usual a partir de etanol, y fundió a 163-166 grados centí-  
grados. El bromhidrato funde a 182-183 grados centígrados.

De manera similar se prepararon los siguientes  
compuestos de fórmula I, a partir de los compuestos apro-  
piados de fórmula II:

10    1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano,  
p.eb. 174 grados centígrados/0,1 mm Hg; el oxalato corres-  
podiente funde a 148-150 grados centígrados.

15    1-(4'-clorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-cloroftalano,  
su oxalato, que funde a 180-182 grados centígrados, y su  
bromhidrato, que funde a 136-142 grados centígrados.

1-(4'-bromofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-cloroftalano;  
p.eb. 185 grados centígrados/0,08 mm Hg.

20    1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-cloroftalano;  
p.eb. 160-164 grados centígrados/0,05 mm Hg, su oxalato, que  
funde a 152-155 grados centígrados, y su clorhidrato, que  
funde a 168-171 grados centígrados.

1-(4'-clorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-trifluorometil-  
-ftalano, y su oxalato, que funde a 184-186 grados centígra-  
dos.

25    1-(4'-bromofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-trifluorometil-  
-ftalano; p.eb. 162 grados centígrados/0,2 mm Hg, y su oxa-  
lato, que funde a 190-193 grados centígrados.

30    1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-trifluorometil-  
-ftalano, su oxalato, que funde a 141-147 grados centígra-  
dos, y su clorhidrato, que funde a 159-161 grados centígra-

- 1 dos.
- 1-(4'-fluorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-fluoroftalano;  
p.eb. 140 grados centígrados/0,02 mm Hg, y su clorhidrato,  
que funde a 172-174 grados centígrados.
- 5 1-(4'-clorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-fluoroftalano;  
p.eb. 161 grados centígrados/0,02 mm Hg, y su oxalato, que  
funde a 155-157 grados centígrados.
- 10 1-(4'-cianofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalancarboni-  
trilo, y su clorhidrato, que funde a 167-169 grados centí-  
grados.
- 15 1-(4'-cianofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-cloroftalano,  
y su oxalato, que funde a 187-191 grados centígrados.
- 1-(4'-cianofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-trifluorometil-  
ftalano, y su oxalato, que funde a 189-192 grados centígra-  
dos.
- 20 1-(4'-clorofenil)-1-(3-dimetilaminopropil)-5-bromoftalano;  
p.eb. 188-190 grados centígrados/0,1 mm Hg, y su oxalato,  
que funde a 178-180 grados centígrados.

20

25

30

240178

1

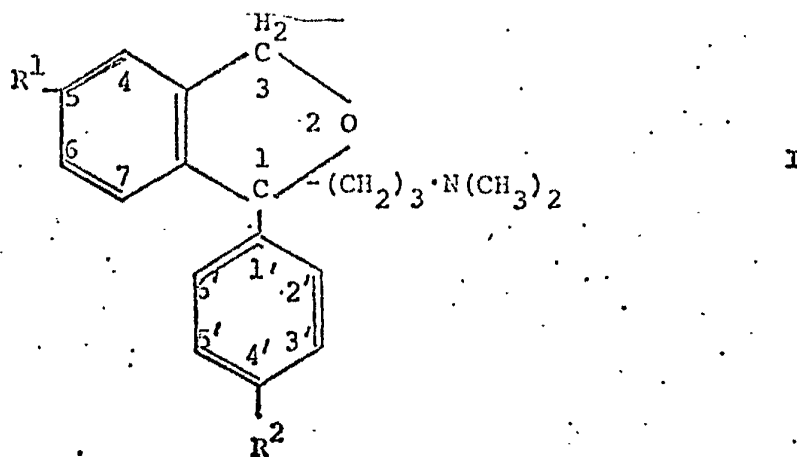
REIVINDICACIONES

5

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:

10

1ª.- Método para preparar un ftalano de la fórmula I:

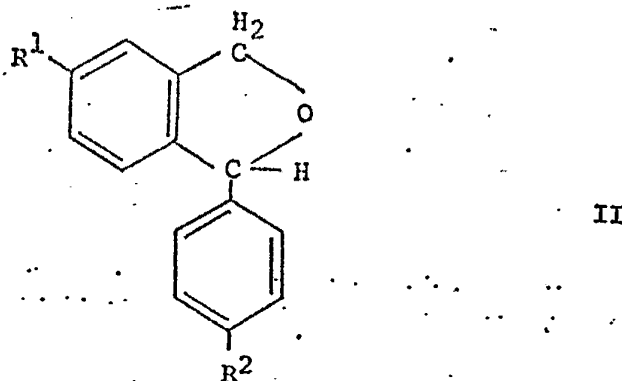


15

20

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, cada uno, halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano, así como sus sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

25



30

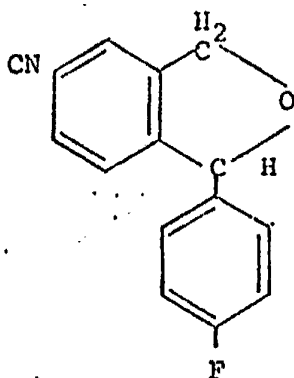
240178

1 donde  $R^1$  y  $R^2$  son según se han definido antes, con un ha-  
luro de 3-dimetilaminopropilo, en presencia de un agente de  
condensación, tras lo cual el compuesto de fórmula I se  
5 aísla como amina libre o una sal de adición de ácido de la  
misma con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2<sup>a</sup>.- Método según la reivindicación 1<sup>a</sup>, que com-  
prende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II, donde  
al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  es un grupo ciano, con un haluro de  
3-dimetilaminopropilo, en presencia de un agente de conden-  
10 sación, tras lo cual el compuesto de fórmula I obtenido se  
aísla como amina libre o una sal de adición de ácido de la  
misma.

3<sup>a</sup>.- Método según la reivindicación 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, que  
comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

con un haluro de 3-dimetilaminopropilo, en presencia de un  
agente de condensación, tras lo cual el 1-(4'-fluorofenil)-  
-1-(3-dimetilaminopropil)-5-ftalancarbonitrilo formado por  
25 la reacción se aísla como amina libre, o como una sal de  
adición de ácido.

4<sup>a</sup>.- Método para preparar un ftalano.

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

30

240178

1

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

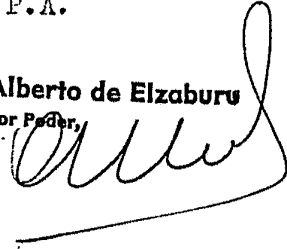
Madrid, 30. ENE. 1978

P.A.

5

Alberto de Elzaburu

Por Poder,



10

15

20

25

30

240178

VAL