

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES 11 12 13 A1
459283
FECHA DE PRESENTACION
30 MAYO 1977

25 ENE. 1978

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
	C07D/A61K	

54 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.

73 INVENTOR (ES)

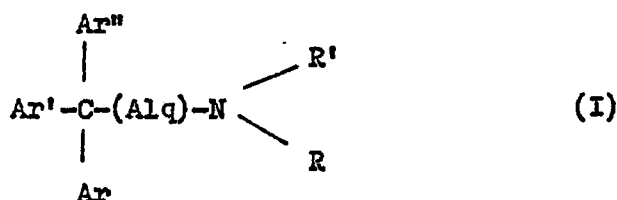
Gilbert William Adelstein, Esam Zafer Dajani
Chung Hwai Yen.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

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



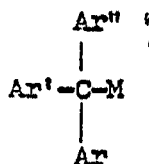
5 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileo de cadena recta o ramificada conteniendo 2-4 átomos de carbono; Ar y Ar' son fenilo, fenilo alquil-sustituído en donde el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo halo-sustituído, fenilo alcoxi-sustituído en donde el grupo 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, piridilo 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-

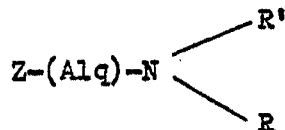
do por 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-azabicyclo[3.3.1]nonilo.

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, benzoico, glucónico, ascórbico y otros.

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



15 en la que Ar, Ar' y Ar'' se definen como anteriormente y M es un metal alcalino, con un compuesto de fórmula general



en la que Alq, NRR' se definen como anteriormente y Z es cloro o bromo.

20 Los compuestos organometálicos del proceso anterior se preparan haciendo reaccionar los alcanos trisustituídos con una base, tal como butil-litio o sodamida.

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

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 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.

20 Cada compuesto se ensaya a tres niveles de dosis (normalmente 30, 10 y 3 mg/kg) en grupos de 6 ratones por nivel de dosis. Grupos de control de ratones fueron suministrados solamente con salmuera, simultaneamente con cada gru-

po 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 lo contrario.

EJEMPLO 1

Se hacen reaccionar 2,5 partes de difenil-2-piridilmetano en 60 partes en volumen de ciclohexano con

un equivalente de butil-litio a 10°C, bajo nitrógeno, tras lo cual se añaden 2,1 partes de 2-(2-cloroetil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano en ciclohexano, para proporcionar, después del enfriamiento y aislamiento, 2-[3,3-difenil-3-(2-piridil)propil]-2-azabicyclo[2,2,2]octano como un aceite. La reacción de esta amina con ácido oxálico en metanol proporciona la sal de ácido oxálico, que funde a 191,5-192,5°C. Cuando se desea la base libre del compuesto antes citado, se suspende la sal de ácido oxálico en agua y se trata con un exceso de hidróxido sódico acuoso. Esta solución se extracta entonces con éter, se seca la solución etérea y se separa luego para dar un aceite espeso, amarillo, que solidifica tras el reposo. El sólido se seca entonces in vacuo a 40°C durante 7 horas, para dar 2-[3,3-difenil-3-(2-piridil)propil]-2-azabicyclo[2,2,2]octano que funde a 93-99°C.

EJEMPLO 2

siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, y empleando 0,39 partes de sodamida en lugar de butil-litio y 2,5 partes de difenil-4-piridilmetano en lugar del isómero 2-piridilo, se obtiene 2-[3,3-difenil-3-(4-piridil)propil]-2-azabicyclo[2,2,2]octano que funde a 112-114°C.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 10 partes de difenilmetanol y 11,5 partes de pentóxido de fósforo en 115 partes de tiofeno, se calienta con agitación y reflujo, bajo nitrógeno, durante 2 horas. La mezcla se enfría y se agita con agua pero se forma una emulsión de modo que se mezcla adicionalmente con una solución acuosa saturada de cloruro sódico para romper dicha emulsión. La capa de tiofeno se separa entonces y se diluye con 210 partes de éter y se lava sucesivamente con agua, solución acuosa de carbonato potásico al 5 % y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución se seca entonces sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora bajo presión

reducida, para dejar un aceite residual que se destila primero a 300-335°C y se redestila a continuación a 83-90°C a 15 mm de presión. El material resultante solidifica y se recristaliza en etanol para dar 2-tienildifenilmetano que funde a
5 unos 64-65°C.

Una solución de 1,5 partes de 2-tienildifenilmetano en 40 partes de ciclohexano, se trata con 2,5 partes en volumen de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. A continuación se añaden 0,67 partes de e-butoxido de potasio y aparece inmediatamente un color rojo. La mezcla se agita durante una hora y a continuación se añade 2-(2-cloroetil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano, obtenido a partir de 1,3 partes de la correspondiente sal hidrocioruro, en 12 partes de ciclohexano. La mezcla se refluxa durante 2 horas y a continuación se enfría y diluye con 70 partes de éter. La capa orgánica se lava luego con agua y se extracta con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se combina con la goma marrón que se ha formado y se alcaliniza fuertemente con solución acuosa de hidróxido sódico. Esta solución alcalina se extrae con éter y el extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en 2-propanol. El precipitado formado se separa y disuelve en agua y la solución acuosa se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico. A continuación se extrae ésta con éter y se seca y el disolvente se evapora bajo presión reducida, para dejar una goma de color marrón claro que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando 10 % de etanol en benceno que contiene 1 % de hidróxido de amonio concentrado, para poner el material en la columna y eluyendo entonces con la misma mezcla disolvente. Se combinan fracciones adecuadas y el disolvente se evapora para dejar un aceite residual que se
10
15
20
25
30
disuelve en etanol y se mezcla con ácido oxálico. El precipi-

tado formado se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de metanol y éter para dar oxalato de 2- $\sqrt{3,3}$ -difeníl-3-(2-tienil)propil-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octano que funde de unos 223-225°C.

5

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1, y empleando 0,39 partes de sodamida en lugar de butil-litio y 2,5 partes de difeníl-3-piridilmetano en lugar del isómero 2-piridilo, se obtiene 2- $\sqrt{3,3}$ -difeníl-3-(3-piridil)propil-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ octano.

10

EJEMPLO 5

La reacción de 2,5 partes de difeníl-3-piridilmetano en 60 partes en volumen de ciclohexano con una cantidad equivalente de butil-litio, a 70°C, bajo nitrógeno, es seguida por la adición de 2,1 partes de 4-(2-cloroetil)-4-azatriciclo $\sqrt{4,3,1,1^{3,8}}$ undecano con carbonato sódico acuoso en exceso, extracción de la mezcla con tolueno y ulterior lavado del extracto con agua, secado del mismo sobre sulfato sódico anhidro, filtración del agente secante y eliminación del disolvente por destilación en vacío.

15

20

El enfriamiento de la reacción con agua y el aislamiento por extracción con éter, lavado, secado y evaporación del disolvente, proporciona 4- $\sqrt{3,3}$ -(difeníl)-3-(3-piridil)propil-4-azatriciclo $\sqrt{4,3,1,1^{3,8}}$ undecano.

25

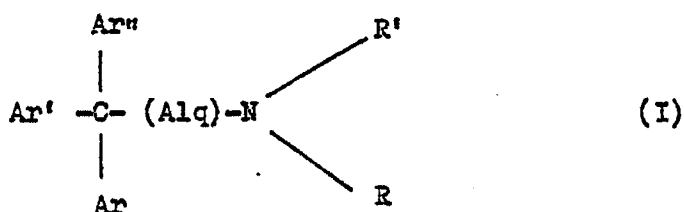
Empleando trifenílmetano en lugar de difeníl-3-piridilmetano del ejemplo 5 y llevando a cabo sustancialmente el procedimiento del ejemplo 10, se obtiene 4-(3,3,3-trifenílpropil)-4-azatriciclo $\sqrt{4,3,1,1^{3,8}}$ undecano.

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

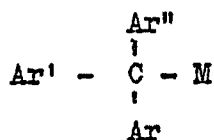
5

REIVINDICACIONES

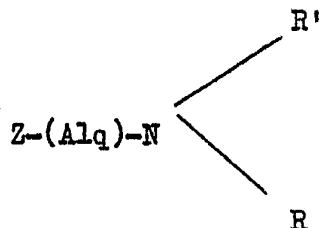
1.- Procedimiento para preparar 1,1,1-triaril-alquilaminas, de fórmula general:



5 y sus sales de adición de ácido, en la que Alq es alquileo 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
 10 contiene de la 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
 15 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' y Ar'' se definen como anteriormente y M es un metal alcalino, con un compuesto de fórmula general:



en la que Alq y NRR' se definen como anteriormente y Z es cloro o bromo, en presencia de un disolvente orgánico, para obtener compuestos de fórmula I.

5 2.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 2-tienildifenilmetilitio con 2-(2-cloroetil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar difenil-2-piridilmetilitio con 2-(2-cloroetil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar difenil-4-piridilmetil-sodio con 2-(2-cloroetil)-2-azabicyclo[2,2,2]octano.

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

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

20

Madrid, 30 MAYO 1977

G.D. SEARLE & CO.

J. M. GARCÍA ACEDO Y PCMA

pp.º Encargado: L. García Fernández

