



CONCEDIDA

465221

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 77 000 51	32 FECHA 4-1-77	33 PAIS Francia
---	--------------------	--------------------

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 4-TER.
BUTIL-3'-CLORODIFENILAMINA CON ACTIVIDAD ANTIHISTAMINICA".

71 SOLICITANTE (S)
PRODUCTOS ESTEVE INTERNACIONAL, S. A. - PRODESIN

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Barcelona, Calle Caracas, 17-19

72 INVENTOR (ES)
Don Antonio ESTEVE SUBIRANA y
Don José ESTEVE SOLER

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don Ignacio PONTI GRAU

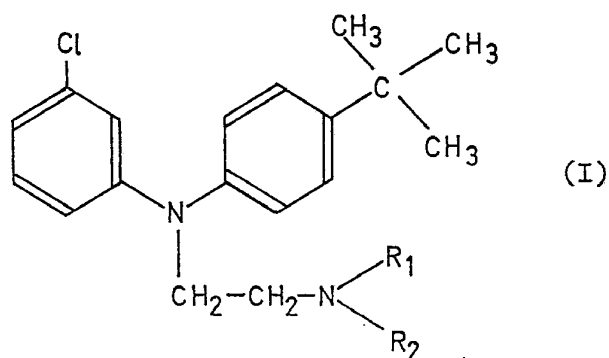
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica (receptores H_2) y antisecretor gástrico.

5 Ash y Schild habían postulado la existencia de más de un receptor para la histamina. Black y col. descubrieron posteriormente la existencia de receptores denominados " H_2 " que entre otros ejercen un efecto sobre la secreción del ácido gástrico, pero que sólo inhiben ligeramente o casi nada los efectos de la histamina a nivel de los receptores " H_1 " que son los que ejercen su influencia entre otros sobre la secreción bronquial, la hipotensión arterial y la contracción intestinal.

10 Los nuevos derivados objeto de la presente invención que entran en el grupo farmacológico de los antagonistas de los receptores " H_2 " responden a la fórmula general I



en la que R_1 y R_2 representan cada uno un radical alquilo inferior de preferencia de C_1 a C_4 o bien formando en asociación con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un grupo heterocíclico saturado conteniendo eventualmente, además del citado átomo de nitrógeno, un segundo he-

20

teroátomo, de preferencia escogido entre el nitrógeno y el oxígeno.

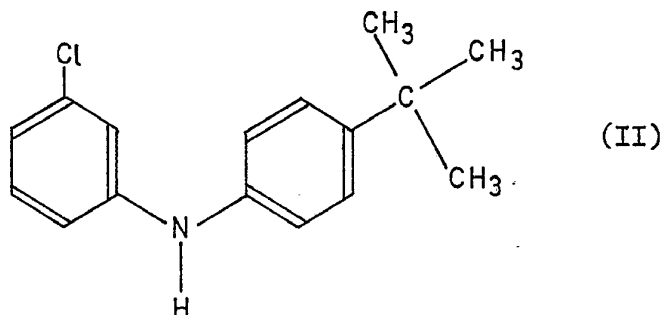
Entre los compuestos preferidos de la presente invención citaremos los compuestos de fórmula general I en la que R_1 y R_2 son radicales alquilo superior de C_1 a C_4 de cadena normal. Se prefieren en particular los compuestos de fórmula general I en los que R_1 y R_2 son idénticos.

Otra serie de derivados interesantes según la presente invención que conviene citar, son los derivados de fórmula general I en la que el grupo heterociclístico saturado, formado por los radicales R_1 y R_2 en asociación con el átomo de azufre, es escogido entre los grupos pirrolidino, piperidino, piperacino, morfolino y perhidroazepino.

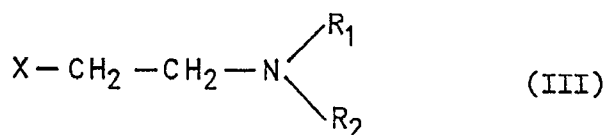
La presente invención trata igualmente de las sales de adición de los ácidos farmacéuticamente aceptables de los derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina correspondiente a la fórmula general I. Entre los ácidos no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se citan a título de ejemplos, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido sacárico y ácido p-toluen-sulfónico.

En la presente invención se detalla igualmente el procedimiento de obtención de derivados de fórmula ge-

neral I y que consiste esencialmente en hacer reaccionar la 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina de fórmula II



o uno de sus derivados de metal alcalino o alcalino-térreo con un derivado beta-halogenado de etilamina de fórmula general III



en la que X representa un átomo de halógeno y R_1 y R_2 tienen las mismas significaciones que las indicadas a propósito de la fórmula I.

Para preparar los derivados de fórmula general I según la presente invención, se parte de los derivados de metal alcalino o alcalino-térreo de la 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina de fórmula II.

Así, por ejemplo, si se quiere partir del derivado sódico de II, éste puede ser obtenido por adición de hidruro sódico o bien amiduro sódico en un medio reaccional apropiado seguido de suave calefacción.

Este medio reaccional no es crítico y simplemente es suficiente que el disolvente utilizado sea inerte con respecto a los reactivos de partida.

En la práctica el medio utilizado es el dioxano anhidro.

5 Así pues este derivado sodado en medio dioxano se hace reaccionar con el derivado betahalogenado III, siendo el derivado clorado el más asiduamente utilizado. Esta reacción puede ser llevada a cabo de manera satisfactoria a una temperatura del orden de 70 a 80°C, siendo conveniente notar que esta temperatura de reacción no es crítica.

10 Con este modo de proceder, se obtiene un derivado en forma de base libre, mediante coprecipitación con otro disolvente, o bien por eliminación del dioxano a presión reducida. Este último procedimiento es el más usado.

15 Si se desean obtener los derivados de fórmula I bajo la forma de sales, por adición de ácidos, hay que proceder de la forma habitual, o sea añadir el ácido apropiado operando con un disolvente adecuado, tal como por ejemplo alcohol isopropílico, y luego proceder a una precipitación ulterior de la sal formada mediante éter
20 etílico anhidro.

Para mejor comprensión de lo expuesto se describen a continuación unos ejemplos prácticos de realización.

25 EJEMPLO 1

Preparación de N-(2-piperidinoetil)-4-ter.butil-3'-clorodifenilamina.

Se añade 1,44 g (30 mmoles) de hidruro de sodio

(dispersión al 50% en aceite) a una solución de 6,7 g (25 mmoles) de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina en 50 ml de dioxano anhidro y se calienta la mezcla a 70 °C bajo agitación durante 6 horas. Se deja enfriar el medio reaccional y se añade a este último 3,5 g (25 mmoles) de 2-piperidinoetil-cloruro y se agita a 70°C durante 12 horas. Se deja entonces reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre agua helada, y se extrae con éter etílico. Se lava la solución etérea con agua y se extrae con ácido clorhídrico 4 N. Se lava la solución clorhídrica con éter y se alcaliniza con sosa 2 N. Se extrae la solución sódica con éter etílico, se lava la solución etérea con agua hasta neutralización y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra, se evapora a sequedad y se obtiene un aceite que se disuelve en éter de petróleo y se hace pasar la solución etérea por una columna de alúmina. Se evapora a sequedad y se obtiene un aceite que se disuelve en isopropanol y se purifica la solución alcohólica por adición de carbón activo en caliente, seguido de una filtración. Se neutraliza exactamente con ácido clorhídrico concentrado y se precipita el producto por adición de éter etílico anhidro. Se recristaliza la sal obtenida por filtración con una mezcla de etanol-éter etílico (1:3) y se obtiene así 7,9 g de N-(2-piperidinoetil)-4-ter.butil-3'-clorodifenilamina, que se presenta bajo la forma de un producto blanco de punto de fusión comprendido entre 221 y 224°C. El rendimiento es del 80%.

Análisis para $C_{23}H_{31}ClN_2 \cdot HCl$

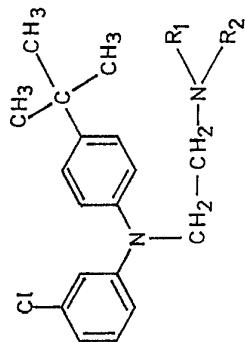
	C	H	Cl	N
Calculado	67,80	7,91	17,40	6,87
Hallado	67,78	7,87	17,43	6,91

EJEMPLOS 2 a 5

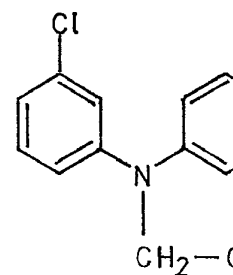
5 Por un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se puede preparar a partir de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina y del derivado beta-clorado de etilamina correspondiente, los derivados mencionados en el cuadro I que figura a continuación. Las características de estos derivados son dadas para su clorhidrato.

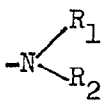
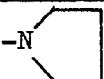
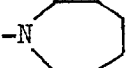
- . -

Cuadro I

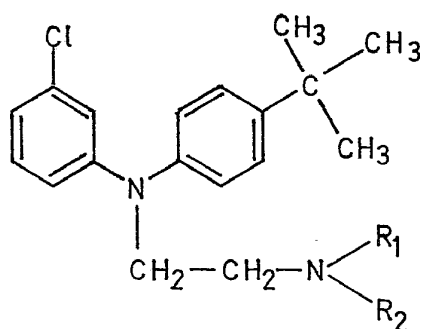


Ejemplo No	R ₁ -N< R ₂	Punto de fusión	Fórmula	Rendimiento en %	Calculada Hallada	Análisis			
						C	H	Cl	N
2	-N(CH ₃) ₂	173-177°C	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ ·HCl	73 %	Calculada Hallada	65,39 65,43	7,68 7,65	19,30 19,19	7,62 7,58
3	-N(C ₂ H ₅) ₂	188-191°C	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ ·HCl	80 %	Calculada Hallada	66,82 66,78	8,15 8,11	17,93 17,97	7,08 7,11
4	-N< (cyclopentane ring)	196-199°C	C ₂₂ H ₂₉ ClN ₂ ·HCl	75 %	Calculada Hallada	67,16 67,13	7,68 7,64	18,02 18,09	7,12 7,05
5	-N< (cyclohexane ring)	225-228°C	C ₂₄ H ₃₃ ClN ₂ ·HCl	63 %	Calculada Hallada	68,39 68,29	8,13 8,07	16,82 16,85	6,64 6,67



Ejem- plo Nº		Punto de fusión	Fórmula	Rendimien- to en %
2	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	173-177°C	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	73 %
3	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	188-191°C	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	80 %
4		196-199°C	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	75 %
5		225-228°C	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	63 %

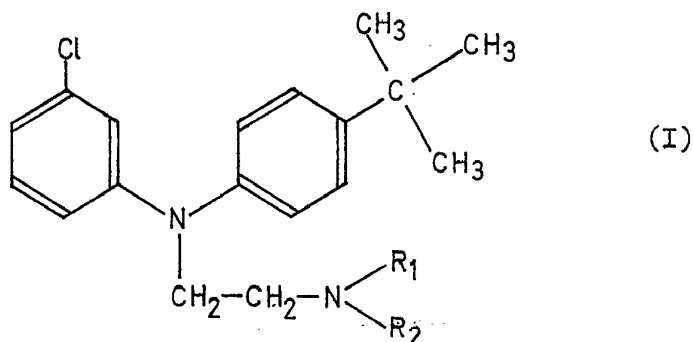
Cuadro I



	Rendimien- to en %		Análisis			
			C	H	Cl	N
1	73 %	Calculada	65,39	7,68	19,30	7,62
		Hallada	65,43	7,65	19,19	7,58
1	80 %	Calculada	66,82	8,15	17,93	7,08
		Hallada	66,78	8,11	17,97	7,11
1	75 %	Calculada	67,16	7,68	18,02	7,12
		Hallada	67,13	7,64	18,09	7,05
1	63 %	Calculada	68,39	8,13	16,82	6,64
		Hallada	68,29	8,07	16,85	6,67

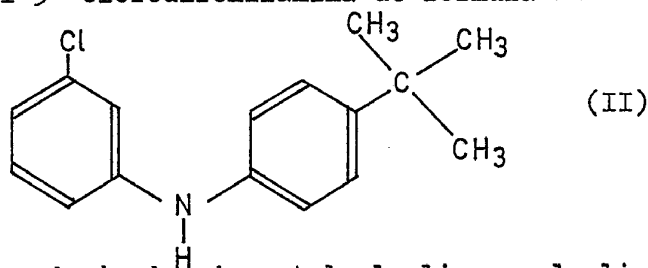
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica de fórmula general I



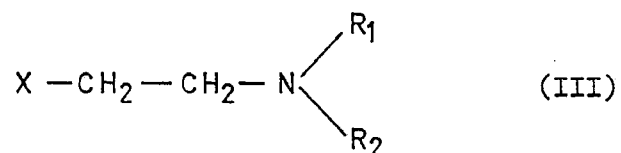
5 en la que R_1 y R_2 representan cada uno un radical alquilo inferior de preferencia de C_1 a C_4 , o bien formando en asociación con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado conteniendo eventualmente además del citado átomo de nitrógeno un segundo heteroátomo de preferencia escogido entre el nitrógeno y el

10 oxígeno; así como también sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, que se caracteriza esencialmente por el hecho de que se hace reaccionar la 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina de fórmula II



15 o uno de sus derivados de metal alcalino o alcalino-térreo con un derivado beta-halogenado de etilamina de fórmula general III

Ag



en la que X representa un átomo de halógeno y R_1 y R_2 tienen las mismas significaciones que las indicadas a propósito de la fórmula I antes mencionada.

5 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que el derivado de metal alcalino es el sodio, obtenido por adición de hidruro o amiduro sódico en el medio reaccional.

10 3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los radicales R_1 y R_2 son radicales de alquilo inferior de C_1 a C_4 de cadena lineal.

15 4. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los radicales R_1 y R_2 son idénticos.

20 5. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el grupo heterocíclico saturado puede ser pirrolidino, piperidino, piperacino, mor-

207

folino y perhidroacepino.

6. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4-ter.butil-3'-clorodifenilamina con actividad antihistamínica.

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 17 de diciembre de 1.977

PRODUCTOS ESTEVE INTERNACIONAL, S.A.
PRODESIN

p.a.



199