



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	482.929	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27 Julio 1.979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERU 928.668	28 Julio 1.978	ESTADOS UNIDOS

24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 149/42; A61K 31/10	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

27 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALQUILTIOFENOXIALQUILAMINAS.

28 SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y., 10022 - ESTADOS UNIDOS.

29 INVENTOR (ES)

Duane F. Morrow

30 TITULAR (ES)

31 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

10

15

20

25

30

Esta invención se refiere a compuestos de carbono con propiedades farmacológicas y biológicas. Se refiere especialmente a nuevas y útiles alquiltiofenoxialquilaminas, a su empleo en preparados farmacéuticos y métodos terapéuticos y a un procedimiento para la producción de las mismas. Las alquiltiofenoxialquilaminas de esta invención aumentan el flujo sanguíneo periférico, relajan los músculos lisos vasculares e inhiben la agregación de plaquetas de la sangre y se consideran especialmente útiles en el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas obstructivas tales como cojera intermitente y deficiencias cerebrovasculares asociadas con la arteriosclerosis.

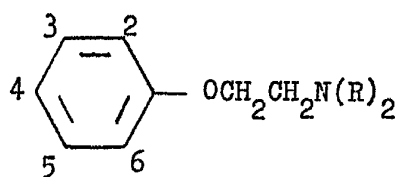
En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de carbonos constituida por radicales carbonados lineales y ramificados, de 1 a 4 átomos de carbono inclusive. Son ilustrativos de estos radicales de cadena carbonada los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y terbutilo.

En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo" se refiere a radicales carbonados de cadena lineal o ramificada estando específicamente designado el número de átomos de carbono que constituye el radical alquilo particular por los símbolos habituales tales como (C₁-C₄), (C₁-C₈) y (C₆-C₁₂).

En el sentido utilizado aquí, el término "sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables", se refiere a sales de compuestos de fórmula I formadas con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos cuyos aniones son relativamente atóxicos. Estas sales de adición de ácidos se

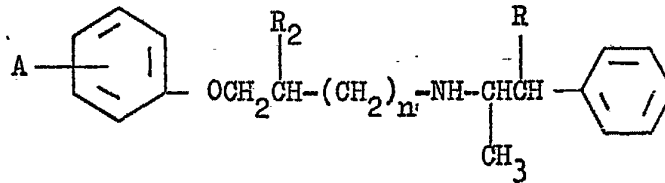
1 consideran farmacológicamente equivalentes a las bases ca-
racterizadas por la fórmula estructural I. Son ejemplos de
ácidos formadores de sales útiles los ácidos acético, lácti-
co, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico, ascór-
5 bico, benzoico, cinámico, fumárico, sulfúrico, fosfórico,
clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, sulfónico
como metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico
y ácidos similares. Las sales de adición de ácidos de esta
invención se preparan y aislan por métodos convencionales;
10 por ejemplo, tratando una solución o suspensión de la base
libre en un disolvente inerte a la reacción con el ácido de-
seado y recuperando las sales que se forman por concentra-
ción a presión reducida o por técnicas de cristalización u
otras manipulaciones químicas habituales. Las sales de adi-
15 ción de ácido que son algo tóxicas y que por lo tanto no cum-
plen los criterios anteriores para su aceptabilidad farmacéu-
tica son algunas veces útiles como intermedios en el aisla-
miento y purificación de las bases de fórmula I o para otros
fines químicos tales como separación de isómeros ópticos. Es-
20 tas sales también se consideran parte de la invención.

Se conocen las fenoxialquilaminas diversamente sustitui-
das con un amplio espectro de actividad biológica. Por ejem-
plo, A. Burger, Medicinal Chemistry, segunda edición (Inters-
cience, New York), pág. 600, cita la siguiente lista de β -fe-
25 noxiethylaminas.



	<u>Sustituyente en el núcleo</u>	<u>R</u>	<u>Actividad</u>
1	Ninguno	piperidina	antipirético
	3-OH	metilo	presor
	Ninguno	etilo	simpatolítico
5	4-NH ₂	metilo	nicotínico
	2-isopropil-5-metilo	etilo	antihistamínico
	2-alil-6-OCH ₃	etilo	oxitócico
	2-fenilo	etilo	antifibrilante

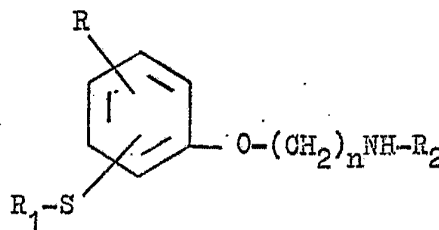
10 Pinhas, patente estadounidense n° 3.873.620 de 25 de Marzo de 1975, describe fenoxialquilaminas de fórmula:



15 donde n es 0 o 1, R es hidrógeno o hidroxilo, R₂ es hidrógeno, hidroxilo (siendo R₂ distinto de hidroxilo cuando n es 0) o alquilo y A es CH₂OH, COR¹ o CH(OH)R¹ donde R¹ es ciclohexilo o fenilo. Se afirma que estos compuestos son útiles como vasodilatadores coronarios y antiespasmódicos.

20 Los solicitantes no conocen ningún ejemplo de fenoxietilaminas o fenoxipropilaminas de la técnica anterior con un sustituyente alquiltio en el núcleo en combinación con un radical alquilamino.

25 Descritas en términos amplios, esta invención se dirige a nuevas alquiltiofenoxialquilaminas de fórmula:

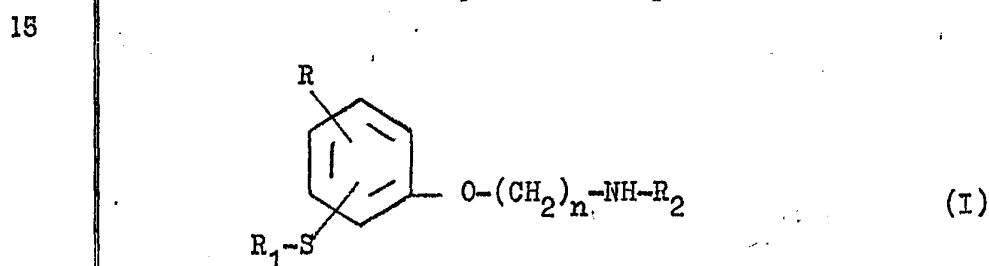


30

1 donde R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de
carbono inclusive; R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
inclusive; R₂ es alquilo de 6 a 12 átomos de carbono inclu-
5 sive; n es el número entero 2 o 3; y sus sales de adición

Esta invención también se refiere a composiciones far-
macéuticas que contienen las alquiltiofenoxialquilaminas y
además considera los métodos de producción y de empleo de
los compuestos y composiciones terapéuticamente para el tra-
10 tamiento de enfermedades vasculares periféricas, otras condi-
ciones degenerativas del sistema vascular tales como ateros-
clerosis y otras condiciones trombogénicas.

Las alquiltiofenoxialquilaminas proporcionadas por es-
ta invención están representadas por la fórmula I



20 donde

R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de
carbono inclusive;

R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive;

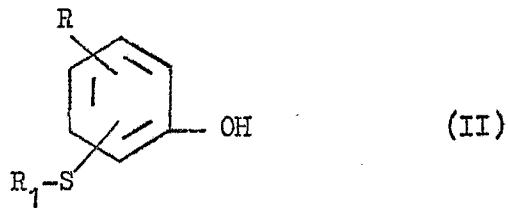
R₂ es alquilo de 6 a 12 átomos de carbono inclusive;

25 n es el número entero 2 o 3;

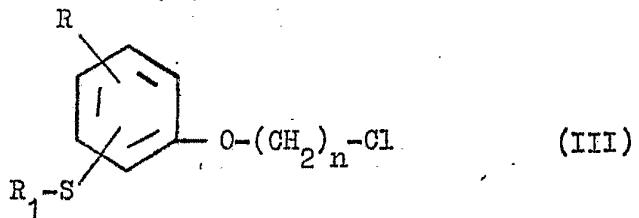
y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto de esta invención, se propor-
ciona un procedimiento para la preparación de una alquiltio-
fenoxialquilamina de fórmula I caracterizada por hacer reac-
30 cionar una sal metálica alcalina de un derivado de alquiltio-

1 fenol de fórmula II



10 donde R y R₁ tienen el significado descrito anteriormente, con 1-bromo-2-cloroetano o 1-bromo-3-cloropropano, formándose se como intermedio un cloruro de fenoxialquilo de fórmula III



20 donde R, R₁ y n tienen el significado antes descrito y condensar el intermedio de fórmula III con una amina de fórmula IV



30 donde R₂ tiene el significado antes descrito; y después, si se desea, hacer reaccionar el producto de fórmula I en forma de base libre con un ácido para formar una sal de adición de ácido del mismo.

35 Cuando se lleva a cabo el procedimiento anterior, las sales de metales alcalinos del alquiltiofenol de fórmula II se preparan por métodos convencionales. Por ejemplo, el alquiltiofenol se trata con una base metálica alcalina adecuada como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte a la reacción como isopropanol, etanol y similares. Pueden emplearse otros métodos habituales de preparación de las sales fenólicas de metales alcalinos tales como el trata-

1 miento del fenol de fórmula II con hidruros de metales alcalinos, v.g. hidruro sódico o potásico, en un disolvente inerte a la reacción como 1,2-dimetoxietano o con un alcóxido de metal alcalino como metóxido sódico en un alcohol inferior disolvente como metanol, isopropanol y similares.

5 La condensación de la sal de metal alcalino del alquiltiofenol de fórmula II con 1-bromo-2-cloroetano o 1-bromo-3-cloropropano para formar cloruros de alquiltiofenoxialquilo de fórmula III se realiza a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo entre unos 50°C y la temperatura de reflujo del medio de reacción, generalmente durante periodos de tiempo de 10 a 72 horas.

10 La condensación de los cloruros de alquiltiofenoxialquilo de fórmula III con aminas de fórmula IV, R_2-NH_2 , se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte en las condiciones de la reacción. Para completar la reacción se emplea una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo del disolvente. Los disolventes adecuados son acetonitrilo y alcoholes inferiores como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similares. Puede emplearse un exceso de amina o de un carbonato metálico alcalino como carbonato sódico o potásico para combinar el HCl formado durante la reacción. En ausencia de un aceptor de ácido adecuado, se emplea preferiblemente una cantidad catalítica de yoduro potásico: La condensación también puede ser realizada en ausencia de un disolvente de reacción, empleando el reactivo amínico en cantidad suficiente para servir como medio de reacción.

25
30 Los alquiltiofenoles de fórmula II requeridos se obtienen por copulación de un aminofenol diazotado con un alquil-

1 mercaptano para formar un diazosulfuro que después se des-
compone dando el correspondiente alquiltiofenol. Este es
un método convencional y han sido descritas adaptaciones
5 del mismo por R.B. Wagner y H.D. Zook, Synthetic Organic
Chemistry, pág. 789 (1953 Wiley); E. Miller y colaboradores,
J.Am.Chem.Soc., 55, 1224 (1933) y S. Asaka y colaboradores,
Chem. Abst. 61, 13243a.

10 Entre los reactivos alquiltiofenólicos adecuados de
fórmula II que pueden emplearse en este procedimiento cita-
remos los siguientes:

- 4-metiltiofenol
- 4-etiltiofenol
- 4-n-propiltiofenol
- 15 4-n-butiltiofenol
- 4-n-pentiltiofenol
- 4-n-hexiltiofenol
- 4-n-heptiltiofenol
- 4-n-octiltiofenol
- 4-isopropiltiofenol
- 20 4-(3-metilbutiltio)fenol
- 2-n-butiltiofenol
- 3-n-butiltiofenol
- 2-etiltiofenol
- 2-n-propiltiofenol
- 25 2-isopropiltiofenol
- 3-etiltiofenol
- 3-n-propiltiofenol
- 3-isopropiltiofenol
- 2-metil-4-(metiltio)fenol
- 30 3-metil-4-(metiltio)fenol.

1 Las aminas adecuadas de fórmula IV que pueden emplearse en esta invención incluyen las siguientes:

n-hexilamina

n-heptilamina

5

n-octilamina

n-nonilamina

n-decilamina

n-undecilamina

n-dodecilamina

10

n-isooctilamina

2,2-dimetilhexilamina

1,1-dimetilheptilamina

15 Como se ha indicado anteriormente, las alquiltiofenoxi-
alquilaminas de esta invención aumentan el flujo sanguíneo
periférico, relajan los músculos lisos vasculares e inhiben
la agregación de plaquetas de la sangre. Prácticamente, los
compuestos no ejercen ningún efecto de bloqueo β -adrenérgico
que inhibe la actividad vasodilatadora periférica de las ami-
nas endógenas estimulantes β -adrenérgicas. Para determinar
20 la actividad de los compuestos caracterizados por la fórmula
I pueden emplearse los métodos de ensayo farmacológicos
in vivo e in vitro habituales. Por ejemplo, la preparación
de pata trasera de perro perfundida se considera especialmen-
te útil para medir la actividad vasodilatadora. Los compues-
25 tos preferidos hidrocioruro de N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]pro-
pil]octilamina e hidrocioruro de N-[3-[4-[(1-metiletil)tio]
fenoxi]propil]octilamina, que producen una caída de 50 mm
de Hg en la presión de perfusión a dosis de infusión de 0,7
y 0,32 mg/minuto, respectivamente, son representativos de la
30 actividad de los compuestos de esta invención en este ensa-

1 yo. La papaverina, un agente vasodilatador muy conocido,
produce una reducción de la presión de 50 mm Hg a una dosis
de infusión de 0,76 mg/minuto. La actividad antiespasmódica
5 se determina mediante una tira aórtica de conejo atacado con
un espasmógeno, con acción antitrombogénica puesta de mani-
fiesto por la inhibición de la agregación de plaquetas indu-
cida por el adenosin-difosfato y el colágeno en el plasma
humano rico en plaquetas. El ensayo de la tráquea de cobaya
atacado con isoproterenol, que constituye una norma en este
10 campo, es adecuado para medir la acción de bloqueo β -adre-
nérico.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedi-
miento terapéutico para el tratamiento de un mamífero que ne-
cesita vasodilatación, que consiste en administrar sistémica-
15 mente al mamífero una cantidad vasodilatadora efectiva de
un compuesto de fórmula I o de una sal de adición de ácido
no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el sentido utilizado aquí, el término cantidad va-
sodilatadora efectiva significa una dosis que ejerce un efec-
20 to dilatador en el animal afectado sin efectos secundarios
perjudiciales.

Por administración sistémica se entienden las vías oral
y parenteral. Son ejemplos de administración parenteral, la
administración intramuscular, intravenosa, intraperitoneal,
25 rectal y subcutánea. En la administración rectal, pueden
emplearse unguentos y supositorios. Aunque la dosis varía
hasta cierto punto con la forma de administración y el com-
puesto particular seleccionado, unas dosis de 0,5 mg/kg de
peso corporal a 25 mg/kg de peso corporal de un compuesto
30 de fórmula I o de una sal no tóxica y farmacéuticamente acep-

1 table del mismo, administrada en unidades individuales o
múltiples, generalmente proporciona el efecto vasodilatador
deseado.

5 Para poner en práctica el proceso terapéutico de la
invención, los compuestos de fórmula I se administran gene-
ralmente para producir la vasodilatación en forma de un pre-
parado farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula I
como base libre o como sal de adición de ácido no tóxica y
farmacéuticamente aceptable como componente activo, en combi-
10 nación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehícu-
lo puede ser sólido, semisólido, un diluyente líquido o una
cápsula. Por consiguiente, otra característica de esta inven-
ción se dirige a las composiciones farmacéuticas que contie-
nen los compuestos de fórmula I o sus sales de adición de
15 ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables en combina-
ción con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Para la preparación de composiciones farmacéuticas que
contienen los compuestos de fórmula I en forma de dosis uni-
tarias para la administración oral, el compuesto se mezcla
con un vehículo sólido pulverulento (v.g. lactosa, sacarosa,
sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, ami-
lopectina, derivados de celulosa o gelatinas) así como con
un agente antifricción (v.g. estearato magnésico, estearato
25 cálcico, polietilenglicol, ceras o similares) y se comprime
en tabletas. Las tabletas pueden utilizarse sin recubrir o
recubiertas por técnicas convencionales para retrasar la
desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal
y proporcionar con ello una acción prolongada durante un
30 largo periodo de tiempo. Si se desea obtener tabletas recu-
biertas, el núcleo así preparado puede ser recubierto con

1 una solución concentrada de azúcar que puede contener, por
ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio
o similares. Además, las tabletas pueden ser recubiertas
5 con una laca disuelta, en un disolvente orgánico fácilmente
volátil o en una mezcla de disolventes. Si se desea, puede
agregarse un colorante a este recubrimiento.

En la preparación de cápsulas de gelatina blanda o en
la preparación de cápsulas cerradas similares, el compuesto
activo se mezcla con un aceite vegetal. Las cápsulas de ge-
10 latina dura pueden contener gránulos del ingrediente activo
en combinación con un vehículo sólido pulverulento como lac-
tosa, sacarosa, sorbitol, almidón (v.g. almidón de patata,
almidón de maíz o amilopeptina), derivados de celulosa o
gelatina.

15 Las dosis unitarias para administración rectal pueden
prepararse en forma de supositorios que contienen la sustan-
cia activa de fórmula I en mezcla con una base grasa neutra
o pueden prepararse en forma de cápsulas rectales de gelati-
na que contienen la sustancia activa en una mezcla con un
20 aceite vegetal o aceite de parafina.

Los preparados líquidos para administración oral pueden
encontrarse en forma de elixires, jarabes o suspensiones,
que contienen alrededor de 0,2 a 20 % en peso de ingrediente
activo. Estos preparados líquidos pueden contener agentes
25 colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes y
carboximetilcelulosa como agente espesante.

Las soluciones adecuadas para administración parenteral
por inyección pueden prepararse en forma de solución acuosa
de una sal soluble en agua farmacéuticamente aceptable de los
30 compuestos de fórmula I, ajustada a un pH fisiológicamente

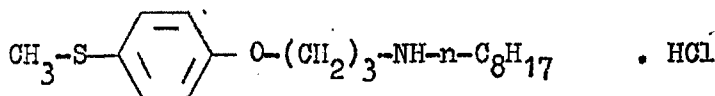
1 aceptable. Estas soluciones también pueden contener agentes estabilizantes.

5 Las tabletas farmacéuticas para uso oral se preparan por métodos convencionales que implican la mezcla del compuesto terapéutico de fórmula I con los agentes auxiliares necesarios.

10 Los siguientes ejemplos se dan solamente con fines ilustrativos y no deben considerarse limitativos de esta invención, ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]propil]octilamina



20 (a) Una solución de 10,0 g (0,071 moles) de 4-(metiltio)fenol en 150 ml de 1,2-dimetoxietano se agrega a una suspensión de una dispersión al 57 % de hidruro sódico (3,0 g, 0,071 moles) en aceite mineral (previamente lavada con hexano para separar el aceite mineral) en 100 ml de 1,2-dimetoxietano. Una vez completada la reacción inicial, se agregan de una sola vez 12,63 g (0,08 moles) de 1-bromo-3-cloropropano. La mezcla resultante se agita y se calienta a reflujo durante 68 horas, se enfría y después se concentra a presión reducida. El producto residual (aceite) se disuelve en éter y se lava con agua. La solución etérea (después de secar sobre sulfato magnésico) se concentra a presión reducida para dar 14,6 g de un aceite que contiene aproximadamente 25 % del fenol de partida según el espectro de RMN. Por destilación del aceite a presión reducida se obtiene, después

25

30

1 de una primera fracción de 4-(metilmercapto)fenol, 5,0 g
(rendimiento: 32 %) de 1-cloro-3-[4-(metiltio)fenoxi]propano,
p.e. 150-152°C a 27 mm Hg.

5 (b) Una solución de 5,0 g (0,023 moles) de 1-cloro-3-
[4-(metiltio)fenoxi]propano en 30 ml de etanol se trata con
2,84 g (0,022 moles) de n-octilamina y 30 mg de yoduro po-
tásico. Después de calentar a reflujo durante 18 horas, la
10 mezcla de reacción se concentra a sequedad a presión reduci-
da, se trata con una solución de hidróxido potásico 3N y
éter y se separan las capas. La capa etérea se lava con agua,
se concentra a presión reducida y se calienta en un baño
de vapor a una presión de 0,1 mm Hg para separar la n-octil-
amina residual. El residuo de la base N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]
15 propil]octilamina así obtenido se disuelve en etanol y
se trata con un exceso de ácido clorhídrico 6N y carbón acti-
vo, se filtra y se concentra a sequedad a presión reducida.
Por cristalización del residuo en alcohol isopropílico-éter
se obtienen 1,7 g (rendimiento: 22 %) de hidrocloreuro de N-
20 [3-[4-(metiltio)fenoxi]propil]octilamina analíticamente puro,
p.f. 214,5-215,5°C (corregido).

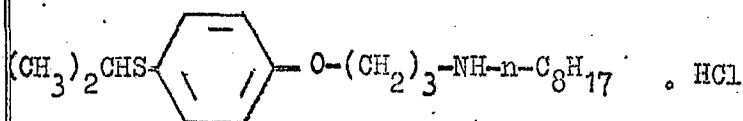
Análisis para $C_{18}H_{31}NOS.HCl$:

Calculado: C, 62,49; H, 9,32; N, 4,05

Encontrado: C, 62,44; H, 9,36; N, 3,90.

EJEMPLO 2

25 Hidrocloreuro de N-[3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]propil]octil-
amina



1 (a) Una solución de 16,83 g (0,1 moles) de 4-(1-metil-
etiltio)fenol en 150 ml de alcohol isopropílico se trata
con 5,2 ml de una solución de hidróxido sódico al 50 % (0,10
5 moles) y 2 ml de agua. A esta mezcla se agregan de una sola
vez 16,5 g (0,105 moles) de 1-bromo-3-cloropropano y la mez-
cla se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas. Des-
pués de enfriar, la mezcla de reacción se concentra a pre-
sión reducida y el residuo resultante se extrae con éter.
El extracto etéreo se filtra, se concentra a presión reduci-
10 da y el residuo oleoso se destila dando 4,8 g (rendimiento:
20 %) de 1-cloro-3-[4-(1-metiletiltio)fenoxi]propano, p.e.
136-140°C a 0,6 mm Hg.

15 (b) Se agita y se calienta a reflujo durante 23 horas
una mezcla de 4,8 g (0,02 moles) de 1-cloro-3-[4-(1-metil-
etiltio)fenoxi]propano, 2,53 g (0,02 moles) de n-octilamina,
5,42 g (0,039 moles) de carbonato potásico y 150 ml de aceto-
nitrilo. Se filtra la mezcla de reacción enfriada y el filtra-
do se concentra a presión reducida para dar un aceite. El
residuo oleoso se disuelve en éter, se filtra y se concentra
20 de nuevo a un aceite. La n-octilamina que no ha reaccionado
se separa por destilación (calentando el aceite a 80°C a
0,1 mm Hg). El producto residual se disuelve en éter y se
trata con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico para
dar el hidrocioruro insoluble. Por cristalización de esta
25 sal en alcohol isopropílico-éter se obtienen 1,63 g (ren-
dimiento: 22 %) de hidrocioruro de N-[3-[4-[(1-metiletiltio)
fenoxi]propil]octilamina, p.f. 193,5-195,5°C, (corregido).

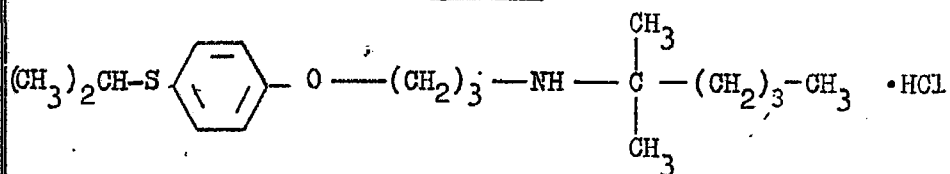
Análisis para $C_{20}H_{35}NOS.HCl$:

Calculado : C, 64,23; H, 9,70; N, 3,74

Encontrado: C, 64,34; H, 9,70; N, 3,58

EJEMPLO 3

N-[3-[4-[(1-Metiletil) tio] fenoxi]propil]-2,2-dimetilhex-1-il-amina



(a) 2,2-Dimetilhex-1-il-amina. Una solución de 25 g (0,26 moles) de capronitrilo y 75 g (0,53 moles) de yoduro de metilo en 80 ml de tolueno seco se calienta a 80° y se trata gradualmente con una suspensión de 25,4 g (0,65 moles) de sodamida en 100 ml de tolueno, a velocidad suficiente para mantener el reflujo general. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas más, se enfría y se trata con 150 ml de agua. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Concentrando la solución seca a presión reducida y destilando el producto residual se obtiene 2,2-dimetilcapronitrilo con un rendimiento del 81 %.

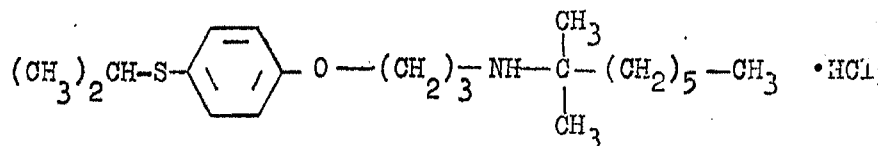
Una solución de 10,0 g (0,078 moles) de 2,2-dimetilcapronitrilo en 100 ml de éter se agrega lentamente a una suspensión de 6,0 g (0,158 moles) de hidruro de litio y aluminio en 200 ml de éter mientras se mantiene la reacción a 0-5°. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas más a 0,5°, la mezcla se hidroliza agregando sucesivamente 6,0 ml de agua, 6,0 ml de una solución de hidróxido sódico al 15 % y finalmente 18 ml de agua. La mezcla hidrolizada se agita durante una hora más, se filtra y la fase etérea se concentra a presión reducida. Por destilación del producto residual se obtiene 2,2-dimetilhex-1-il-amina.

(b) Por reacción de 1-cloro-3-[4-(1-metiletiltio) fenoxi]propil-2,2-dimetilhex-1-il-amina.

1 xi]propano con 2,2-dimetilhex-1-il-amina por el procedimiento del Ejemplo 2 (b) y conversión de la base en el hidrocioruro se obtiene hidrocioruro de N-[3-[4-[(1-metiletil)-tio]fenoxi]propil]-2,2-dimetilhex-1-il-amina.

5 EJEMPLO 4

Hidrocioruro de N-[3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]propil]-2-metil-2-octilamina



15 (a) 2-Metil-2-octanol. Una solución de 14,5 g (0,1 moles) de heptanoato de metilo en 200 ml de éter se agrega a 200 ml de una solución 3M (0,6 moles) de bromuro de metilmagnesio en éter, a velocidad suficiente para mantener el reflujo. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora y después se agita a 26° durante un periodo de 16 horas. La mezcla se hidroliza por adición de una solución diluída de cloruro amónico, se filtra y la torta del filtro se disuelve en ácido clorhídrico 2N y se extrae con éter. El extracto etéreo se combina con el filtrado y se lava sucesivamente con agua, solución diluída de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por concentración de la solución seca y destilación del producto residual a presión reducida se obtienen 13,1 g (rendimiento: 91 %) de 2-metil-2-octanol, p.e. 130° (100 mm Hg).

25 (b) N-(2-Metil-2-octil)acetamida. Una solución de 5,55 g (0,055 moles) de ácido sulfúrico concentrado en 32 ml de ácido acético glacial se trata con 2,5 g (0,016 moles) de acetonitrilo y 8,0 g (0,055 moles) de 2-metil-2-octanol y la

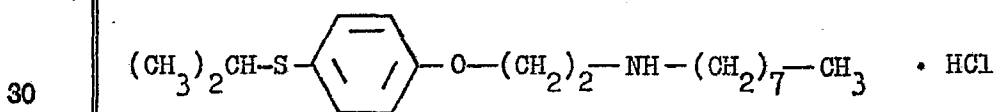
30

1 mezcla resultante se agita a 26° durante 17 horas. Después
de diluir con 125 ml de agua, la mezcla se extrae con éter
y el extracto etéreo se lava sucesivamente con agua, solu-
5 ción diluída de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre
sulfato magnésico. Por concentración de la solución seca se
obtienen 8,7 g (rendimiento: 85 %) de N-(2-metil-2-octil)ace-
tamida que se utiliza en la siguiente etapa sin purificarla.

(c) 2-Metil-2-octilamina. Una solución de 10,0 g (0,18
moles) de hidróxido potásico en 100 ml de etilenglicol se
10 trata con 13,0 g (0,07 moles) de N-(2-metil-2-octil)acetami-
da y la mezcla se calienta a 200° durante 64 horas. La mez-
cla de reacción se diluye con 400 ml de agua y se extrae con
éter. El extracto etéreo se lava con agua y salmuera y des-
pués se seca sobre sulfato sódico. Por concentración de la
15 solución seca a presión reducida se obtienen 10,4 g (rendi-
miento: 62 %) de 2-metil-2-octilamina que se utiliza en la
siguiente etapa sin purificarlo.

(d) Preparación de hidrocloreuro de N-[3-[4-[(1-metil-
etil)tio]tio]fenoxi]propil]-2-metil-2-octilamina. Por reac-
20 ción de 1-cloro-3-[4-(1-metiletio)fenoxi]propano con 2-
metil-2-octilamina por el procedimiento del Ejemplo 2 (b)
y conversión de la base en el hidrocloreuro se obtiene hidro-
cloruro de N-[3-[4-[(1-metiletio)fenoxi]propil]-2-metil-
2-octilamina.

25 JEMPLO 5
Hidrocloreuro de N-[2-[4-[(1-metiletio)fenoxi]etil]octil-
amina

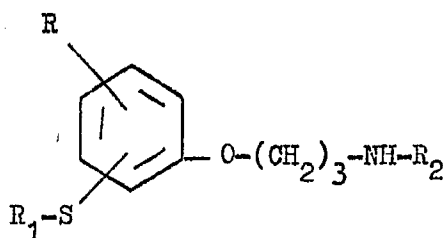


1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hace reac-
 5 cionar 1-cloro-2-[4-(metiltio)fenoxi]etano, obtenido a par-
 tir de 4-(metiltio)fenol y 1-cloro-2-bromoetano, con n-octil-
 amina para dar hidrocloruro de N-[2-[4-(1-metiletil)tio]fe-
 noxi]etil]octilamina.

EJEMPLO 6

10 Los siguientes compuestos de la Tabla A se preparan por
 el procedimiento de los Ejemplos 1 y 2 haciendo reaccionar el
 cloruro de alquiltiofenoxipropilo intermedio obtenido a par-
 tir del fenol inicial y 1-bromo-3-cloropropano con n-octil-
 amina.

TABLA A



Ej.	Tiofenol de partida	Producto	
		R	R ₁ S
6	4-etiltiofenol	H	4-C ₂ H ₅ S
7	4-n-propiltiofenol	H	4-n-C ₃ H ₇ S
8	4-n-butiltiofenol	H	4-n-C ₄ H ₉ S
9	4-n-pentiltiofenol	H	4-n-C ₅ H ₁₁ S
10	4-n-hexiltiofenol	H	4-n-C ₆ H ₁₃ S
11	4-n-heptiltiofenol	H	4-n-C ₇ H ₁₅ S
12	4-n-octiltiofenol	H	4-n-C ₈ H ₁₇ S
13	4-(3-metilbutiltio)fenol	H	4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ S
14	2-n-butiltiofenol	H	2-n-C ₄ H ₉ S
15	3-n-butiltiofenol	H	3-n-C ₄ H ₉ S
16	2-etiltiofenol	H	2-C ₂ H ₅ S
17	2-n-propiltiofenol	H	2-n-C ₃ H ₇ S

TABLA A (continuación)

Ej.	Tiofenol de partida	Producto	
		R	R ₁ S
18	2-isopropiltiofenol	H	2-i-C ₃ H ₇ S
19	3-etiltiofenol	H	3-C ₂ H ₅ S
20	3-n-propiltiofenol	H	3-n-C ₃ H ₇ S
21	3-isopropiltiofenol	H	3-i-C ₃ H ₇ S
22	2-metil-4-(metiltio)fenol	2-CH ₃	4-CH ₃ S
23	3-metil-4-(metiltio)fenol	3-CH ₃	4-CH ₃ S

EJEMPLO 24

Tabletas

Los siguientes ingredientes se mezclan en las proporciones en peso indicadas siguiendo las técnicas farmacéuticas convencionales para formar una base para tabletas.

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Lactosa	79
Almidón de maíz	10
Talco	6
Tragacanto	4
Estearato magnésico	1

Esta base para tabletas se mezcla con hidrocloreuro de N-[3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]propil]octilamina en cantidad suficiente para formar tabletas que contienen 10, 20, 40, 80, 160 y 320 mg de ingrediente activo y se comprimen en una prensa para tabletas convencional.

EJEMPLO 25

Cápsulas llenadas en seco

Los siguientes ingredientes se mezclan de forma convencional en las proporciones en peso indicadas.

1
5
10
15
20
25
30

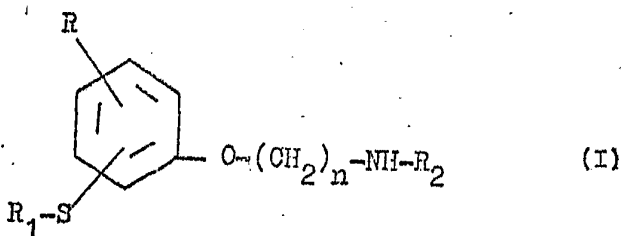
<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	50
Almidón	5
Estearato magnésico	2

Se agrega a la mezcla una cantidad de hidrocioruro de N- [3- [4- [(1-metiletil) tio] fenoxi] propilooctilamina suficiente para formar cápsulas conteniendo 10, 20, 40, 80, 160 y 320 mg de ingrediente activo introduciendo la mezcla en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

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

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de alquil-tiofenoxialquilaminas de fórmula I;



donde

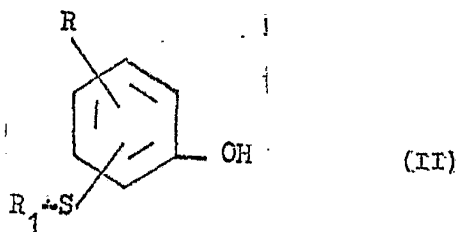
R es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono inclusive;

R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive;

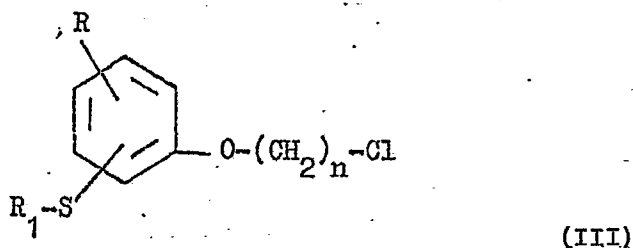
R₂ es alquilo de 6 a 12 átomos de carbono inclusive;

n es el número entero 2 ó 3;

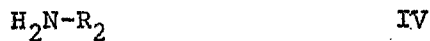
y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar una sal metálica alcalina de un derivado de alquil-tiofenol de fórmula II:



5 donde R y R₁ tienen los significados antes descritos, con un compuesto de fórmula Br-(CH₂)_n-Cl para formar un cloruro de fenoxialquilo intermedio de fórmula III:



15 donde R, R₁ y n tienen los significados antes descritos y hacer reaccionar el intermedio de fórmula III con una amina de fórmula IV



20 donde R₂ tiene el significado antes descrito y, si se desea, hacer reaccionar con un ácido el producto de fórmula I en forma de base libre para formar una sal de adición de ácido del mismo.

25 2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]propil]octilamina o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es el hidrocloreuro de N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]propil]octilamina.

30 4.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es N-[3-[4-[(1-metiletil)tio]fenoxi]pro

1 pil] octilamina o una sal no tóxica y farmacéuticamente acep-
table del mismo.

5 5.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de el compuesto obtenido es el hidrocloreuro de N-[3-[4-[(1-
metiletil) tio] fenoxi] propil] octilamina.

6.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALQUILTIOFENOXIALQUILA-
MINAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas
mecanografiadas.

Madrid, 27 de Julio de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30