



REGISTRO DE LA  
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

N.º de publicación: ES 2 018 163

Int. Cl.<sup>5</sup>: C07C 211/33

A61K 31/135

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

B3

Número de solicitud europea: **86309631.9**

Fecha de presentación : **10.12.86**

Número de publicación de la solicitud: **0 230 742**

Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.87**

Título: **Un procedimiento para preparar hidrocloreuro de N,N - dimetil - 1 - [(1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato.**

Prioridad: **17.12.85 GB 8531071**

Titular/es: **The Boots Company PLC  
1 Thane Road West  
Nottingham NG2 3AA, GB**

Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**01.04.91**

Inventor/es: **Jeffery, James Edward y  
Whybrow, Derek**

Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**01.04.91**

Agente: **Díez de Rivera de Elzaburu, Alfonso**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

El presente invento se refiere a hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina que es útil en el tratamiento de depresiones.

La memoria de patente británica 2098602 describe métodos de preparación que serían adecuados para la preparación del compuesto anterior. La actual solicitante ha encontrado que diferentes muestras de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, preparadas por métodos descritos en la solicitud de patente antes indicada, tienen cantidades variables de agua contenida en su interior, y que estas muestras son higroscópicas. Es indeseable que en la preparación de medicamentos se utilicen materiales higroscópicos, debido a las dificultades inherentes en la manipulación de materiales higroscópicos. En la preparación de medicamentos es esencial que en cada forma de dosificación esté incluido un peso consistente de ingrediente activo, y es difícil conseguir tal consistencia con ingredientes activos que estén absorbiendo agua del medio que les circunda. Se ha encontrado ahora que si se prepara hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina en forma de un monohidrato, se obtiene un producto no higroscópico que es adecuado para la preparación de cápsulas, tabletas y otras formas de dosificación farmacéuticas. Por lo tanto, el presente invento comprende hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato, en el que una molécula de agua está presente por cada molécula de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que lo contienen y el uso de esas composiciones farmacéuticas en el tratamiento de depresiones.

El hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato se puede preparar poniendo en contacto hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina con un medio que consiste en o contiene agua. En un método preferido se prepara hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato recrystalizando hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina en agua o en un medio que contiene agua, que puede ser una mezcla de agua y un disolvente inmiscible en agua (por ejemplo tolueno, xileno o ciclohexano) o una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua (por ejemplo acetona, propan - 2 - ol, alcohol metilado industrial, 2 - etoxietanol, tetrahidrofurano, 1,4 - dioxano, acetato de metilo ó 1,2 - dimetoxietano). Métodos alternativos para preparar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato incluyen (a) poner en contacto hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, preferiblemente en forma dinamente dividida, con un medio gaseoso que consiste en o contiene vapor de agua y (b) suspender hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 -

[1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina en agua o en un medio que contiene agua.

El hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato también se puede preparar tratando N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina con ácido clorhídrico o con un disolvente (por ejemplo acetona o etanol) que contiene ácido clorhídrico.

El presente invento incluye composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de depresiones, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de cualquiera de las composiciones farmacéuticas conocidas para administración oral, rectal, parenteral o tópica. Diluyentes y vehículos farmacéuticamente aceptables, adecuados para uso en estas composiciones, son bien conocidos en el sector farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas preferidas son tabletas o cápsulas previstas para la administración oral. Cada tableta o cápsula puede contener de 0,5 a 25, de preferencia de 1 a 12,5 miligramos de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento se pueden utilizar en el tratamiento de depresiones en seres humanos. En tal tratamiento se puede administrar diariamente, en una o más dosis, de 0,5 a 150, de preferencia de 1 a 50 miligramos de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato.

Se ilustrará ahora el invento mediante los siguientes Ejemplos que describen la preparación de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato. La actual solicitante ha encontrado que hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, que se preparó por métodos descritos en la memoria de la patente británica 2098602 y que se utiliza como material de partida para los Ejemplos 1 a 11 y 14 a 16, es higroscópico y puede contener cantidades variables, pero menores que un equivalente molar, de agua.

Los productos de los Ejemplos que figuran a continuación se caracterizaban por análisis elementales (C, H, N, Cl) satisfactorios y por análisis satisfactorios en cuanto a su contenido de agua.

Cuando se realizan intentos para determinar el punto de fusión de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato utilizando aparatos de laboratorio convencionales, se piensa que la muestra se deshidrata a medida que aumenta la temperatura, y que el punto de fusión observado es el del material deshidratado.

Ejemplo 1

Hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina (0,5 g) se disolvió en agua hirviendo (5 ml). La solución se filtró mientras estaba caliente, y el filtrado se enfrió. El producto cristalizó a partir del filtrado

enfriado y se recogió por filtración y se secó en vacío a temperatura ambiente, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato (p.f. 193 - 195,5°C).

#### Ejemplo 2

Hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina (5 g) se disolvió en una mezcla hirviendo en tolueno (126 ml) y agua (12,6 ml). La solución se filtró mientras estaba caliente, y el filtrado se enfrió. El producto cristalizó a partir del filtrado enfriado y se recogió por filtración y se secó en vacío a temperatura ambiente, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato (p.f. 194 - 196°C).

#### Ejemplo 3

Hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina (10 g) se disolvió en una mezcla hirviendo de acetona (110 ml) y agua (1,2 ml). La solución se filtró mientras estaba caliente, y el volumen del filtrado se redujo mediante la separación por destilación de 80 ml de disolvente. El producto se recogió mediante filtración a partir del concentrado enfriado y se secó a vacío a temperatura ambiente, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato (p.f. 195°C).

#### Ejemplo 4 a 6

Una muestra (1 g) de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, que había sido deshidratada en vacío a 70°C durante 7 horas, se disolvió en una mezcla hirviendo de agua (0,5 ml) y un disolvente orgánico (4,5 ml). La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se almacenó a 4°C durante tres horas. Un sólido se recogió mediante filtración, se lavó con el disolvente orgánico y se secó en vacío a temperatura ambiente durante 18 horas, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato, cuyo punto de fusión se indica a continuación.

Ej.	Disolvente	Punto de fusión °C
4	alcohol metilado industrial	195 - 198 (se contrae a 160)
5	propan - 2 - ol	195 - 198 (se contrae a 163)
6	2 - etoxi-etano	194 - 198 (se contrae a 166)

#### Ejemplos 7 a 11

Una muestra (1 g) de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, que había sido deshidratada en vacío a 70°C durante 7 horas, se trató con un disolvente orgánico especificado a continuación (x ml) y después se añadió agua (y ml). La mezcla se hirvió y la solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se almacenó a 4°C durante tres horas. En los Ejemplos 10 y 11, la solución se almacenó a temperatura

ambiente durante 18 horas y se inició la cristalización reduciendo el volumen de la solución bajo una corriente de aire. Un sólido se recogió mediante filtración, se lavó con el disolvente orgánico y se secó en vacío a temperatura ambiente durante 18 horas, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina, cuyo punto de fusión se indica a continuación.

Ej.	Disolvente	x	y	Punto de fusión °C
7	1,2 - dimetoxietano	10	1	196 - 198 (se contrae a 185)
8	xileno	15	1	196 - 198 (se contrae a 166)
9	ciclohexano	30	2	193 - 197 (se contrae a 160)
10	1,4 - dioxano	25	1	196 - 199 (se contrae a 160)
11	acetato de metilo	25	2	197 - 202

#### Ejemplos 12 y 13

Una muestra (1 g) de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina se trató con ácido clorhídrico 5 M (1 ml), y la mezcla se disolvió en la cantidad mínima de un disolvente orgánico hirviendo que se indica a continuación. La solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Un sólido se recogió mediante filtración, se lavó con el disolvente orgánico y se secó en vacío a temperatura ambiente durante 18 horas, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato, cuyo punto de fusión se indica a continuación.

Ej.	Disolvente	Punto de fusión °C
12	acetona	194 - 197
13	etanol	196 - 201

#### Ejemplo 14

Una muestra (5 g) de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina se calentó hasta 90°C con una mezcla de tolueno (30 ml) y propan - 2 - ol (3 ml) y se dejó enfriar hasta 72°C. Se añadió agua (0,9 ml) y la mezcla se enfrió hasta 25°C y después se colocó en un baño de hielo - agua durante 30 minutos. Un sólido se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno frío y se secó por succión a temperatura ambiente, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato [p.f. 193 - 195°C (se contrae a 150 - 155°C)].

#### Ejemplo 15

Una muestra (24,1 g) de hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina se disolvió en una mezcla hirviendo de agua (72 ml) y tetrahydrofurano (7 ml) y la mezcla se dejó enfriar. Un sólido se recogió mediante filtración y se secó a 40°C, para dar hidrocloreto de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil)

ciclobutil] - 3 - metilbutilamina mono hidrato (p.f. 193 - 195°C).

#### Ejemplo 16

Una muestra (48,2 g) de hidrocioruro de N,N-dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina se suspendió y se agitó con agua (145 ml) durante 24 horas a 25°C. El sólido se recogió mediante filtración y se secó por succión a temperatura ambiente, para dar hidrocioruro de N,N-dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato (p.f. 191 - 195,5°C).

La naturaleza no higroscópica de productos preparados en los Ejemplos que anteceden en esta memoria se ilustra mediante el siguiente experi-

mento comparativo. Una muestra de hidrocioruro de N,N-dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina se deshidrató en una estufa de vacío a 60°C durante 16 horas y se almacenó en un desecador sobre pentóxido de fósforo. El análisis demostró que este material no contenía agua. Cuando la muestra se expuso a la atmósfera durante un mes el análisis demostró que el contenido de agua era de aproximadamente 3%, correspondiendo aproximadamente a 0,6 equivalentes molares de agua. Sin embargo, cuando una muestra de hidrocioruro de N,N-dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato se expuso a la atmósfera durante cinco meses, no había incremento del contenido de agua, demostrando que no se había producido ninguna absorción de agua.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar hidroclo-  
ruro de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ci-  
clobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato, en el  
que una molécula de agua está presente por cada  
molécula de hidrocloruro de N,N - dimetil - 1 - [1 -  
(4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina,  
que comprende poner en contacto hidrocloruro de  
N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] -  
3 - metilbutilamina con un medio que consiste en  
o contiene agua.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
que comprende recristalizar hidrocloruro de N,N -  
dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - me-  
tilbutilamina a partir de un medio que consiste en  
o contiene agua.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
en el que el medio que contiene agua es una mez-  
cla de agua y un disolvente inmisible en agua.

4. Un procedimiento según la reivindicación  
3, en el que el disolvente inmisible en agua es  
tolueno, xileno o ciclohexano.

5. Un procedimiento según la reivindicación  
2, en el que el disolvente que contiene agua es una  
mezcla de agua y un disolvente miscible en agua.

6. Un procedimiento según la reivindicación  
5, en el que el disolvente miscible en agua es ace-  
tona, propan - 2 - ol, alcohol metilado industrial,  
2 - etoxietanol, 1,2 - dimetoxietano, tetrahidrofur-  
ano, 1,4 - dioxano o acetato de metilo.

7. Un procedimiento para preparar hidroclo-

ruro de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil)  
ciclobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato, en  
el que una molécula de agua está presente por  
cada molécula de hidruo de N,N - dimetil - 1 -  
[1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina  
según la reivindicación 1, que comprende poner en  
contacto hidrocloruro de N,N - dimetil - 1 - [1 -  
(4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina  
sólido con un medio gaseoso que consiste en o  
contiene vapor de agua.

8. Un procedimiento para preparar hidroclo-  
ruro de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ci-  
clobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato sólido  
en el que una molécula de agua está presente por  
cada molécula de hidrocloruro de N,N - dimetil -  
1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbuti-  
lamina según la reivindicación 1, que comprende  
suspender hidrocloruro de N,N - dimetil - 1 - [1 -  
(4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina  
en agua o en un medio que contenga agua.

9. Un procedimiento para preparar hidroclo-  
ruro de N,N - dimetil - 1 - [1 - (4 - clorofenil) ci-  
clobutil] - 3 - metilbutilamina monohidrato sólido,  
en el que una molécula de agua está presente por  
cada molécula de hidrocloruro de N,N - dimetil -  
1 - [1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbuti-  
lamina, que comprende tratar N,N - dimetil - 1 -  
[1 - (4 - clorofenil) ciclobutil] - 3 - metilbutilamina  
con ácido clorhídrico o un disolvente que contiene  
ácido clorhídrico, seguido del aislamiento del pro-  
ducto sólido.

35

40

45

50

55

60

65