

28 FEB.



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2821/E.

202197

MEMORIA DESCRIPTIVA

202197

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos "furánicos".

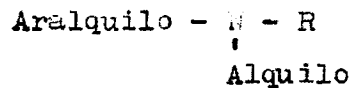
=====

SOLICITANTE:

C I B A , Société Anonyme,  
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

Forma objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de 2-(N-araquilo-alkilaminoalkilo)-furanos de la fórmula



5.

y de sus sales. En dicha fórmula representa R un radical furilo-(2)-alquílico, saturado o no saturado.

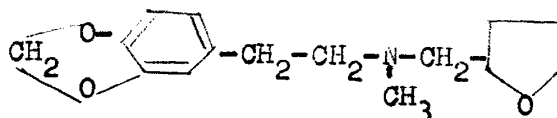
La invención se refiere en particular a aquellos compuestos de la fórmula antes citada, donde araquilo representa un radical feniletílico con oxigrupos eterizados en el

10.



núcleo fenílico; alquilo un radical bajo de alquilo y R un radical tetrahidrofurilo-(2)-metílico, refiriéndose en primer lugar al 2-[N-(3',4'-metilendioxi-feniletilo)-metilamino-metilo]-tetrahidrofurano, de la fórmula

15.



y de sus sales.

Los nuevos compuestos furánicos muestran un efecto específico contra perturbaciones del ritmo cardiaco y pueden aplicarse como medicamentos.

20.

Se obtienen los citados compuestos, introduciendo radicales aralquílicos, directa o indirectamente, en 2-alquilaminoalquilo-furanos. Así, por ejemplo, se pueden hacer reaccionar sobre 2-alquilaminoalquilo-furanos o sus N-derivados metálicos, tales como sus compuestos N-álcalimetálicos,

25.

aralcanoles o sus ésteres reactivos, como por ejemplo de los ácidos halógenohídricos o sulfónicos, como del ácido toluol o metano-sulfónico. Además, resulta también posible hacer reaccionar 2-alquilaminoalquilo-furanos o bien sus N-derivados metálicos, con ácidos aralcánicos o tioácidos, o

30.

bien con sus derivados funcionales reactivos, por ejemplo, sus halogenuros de ácido, tratando las amidas, respectivamente las tioamidas así obtenidas, con agentes reductores, o bien condensando y reduciendo las citadas aminas con aralcanales o aralcanonas, o sus derivados funcionales, tales como sus

35.

acetales, o sus derivados sulfurosos, por ejemplo, los tialdehidos o tioacetales, o bien haciendo reaccionar 2-alquil-aminoalquilo-furanos terciarios que muestran un enlace doble

28 FEB.



202197

saliendo del grupo amínico, con ésteres reactivos de aralcanoles, como por ejemplo ésteres de los ácidos halogenohídricos o sulfónicos, por ejemplo del ácido toluol o metanosulfónico, decuaternizado, respectivamente reduciendo, los compuestos cuaternarios así obtenidos.

45. Otra forma de realización del procedimiento según la invención consiste en introducir radicales alquílicos, directa o indirectamente, en 2-aralquilaminoalquilo-furanos. Así, por ejemplo, se ponen en reacción 2-aralquilaminoalquilo-furanos o sus N-derivados metálicos, tales como sus compuestos N-álcalimetálicos, con alcanoles o sus ésteres reactivos, por ejemplo, de ácidos halogenohídricos o sulfónicos, como
50. del ácido toluol o metanosulfónico. También se puede condensar y reducir las citadas aminas, con alcanales o alcanonas, o con sus derivados funcionales, tales como sus acetales, o sus derivados sulfurosos, por ejemplo tioaldehidos o tioacetales; o bien hacer reaccionar 2-aralquilaminoalquilo-furanos con
55. ácidos alcánicos o tioalcánicos, o sus derivados funcionales, como sus halogenuros de ácidos, tratando las amidas, respectivamente tioamidas, así obtenidas, con agentes reductores.

- Finalmente consiste una forma de realización del procedimiento según la invención, en introducir radicales
60. furilo-(2)-alquílicos, directa o indirectamente, en N-aralquiloalquilaminas. Así, por ejemplo, se pueden poner en reacción N-aralquiloalquilaminas con furilo-(2)-alcanoles o sus ésteres reactivos, como por ejemplo de los ácidos hidrógenohídricos o sulfónicos, por ejemplo del ácido toluol o
65. metanosulfónico. Pero, también se pueden condensar y reducir furilo-(2)-alcanales o alcanonas, o sus derivados funcionales, por ejemplo sus acetales, o sus derivados sulfurosos, por

202197

28 FEB.



- ejemplo tioaldehidos o tioacetales, con N-aralquilo-alquilaminas. Además, existe la posibilidad de hacer reaccionar ácidos
70. furilo-(2)-alcánicos o tioácidos, o sus derivados funcionales reactivos, por ejemplo, sus halogenuros de ácidos, con N-aralquilo-alquilaminas, N-aralcancilo-alquilaminas o N-aralquilo alcancilaminas o N-aralcancilo-alcancilo-aminas, y luego reducir las amidas de ácidos así obtenidos.
75. En las aplicaciones que anteceden significan las materias primas indicadas con la denominación de "furilo", respectivamente "furano", compuestos furánicos, saturados o no saturados.
80. La presente invención abarca asimismo aquellas variantes del procedimiento en las que se parte de un compuesto obtenible en cualesquiera de las realizaciones del procedimiento en forma de producto intermedio, terminando después el resto del procedimiento que aun queda por hacer.
85. En las citadas reacciones se podrá trabajar en presencia o ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación y/o catalizadores. En concepto de diluyente puede emplearse por ejemplo alcohol, éster acético, dioxano, benzol, toluol, nitrobenzol, o-diclorobenzol y análogos. Las materias primas utilizadas que no sean conocidas, podrán prepararse según
90. métodos de por sí conocidos.
95. Según la forma de trabajar, los nuevos compuestos podrán obtenerse en forma de sus bases libres o de sus sales; y de las bases libres se pueden obtener, en forma usual, sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo con ácidos halogenohídricos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, fosfórico, nítrico, metanosulfónico, oxietano-sulfónico, toluolsulfónico, acético, tártrico, cítrico o benzóico.

28 FEB.



202197

En los siguientes ejemplos se explica la invención más detalladamente, sin limitar por ello el alcance de la misma en forma alguna. Las temperaturas se indican en centígrados.

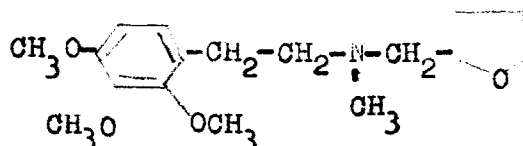
100.

EJEMPLO 1.

7'5 partes en peso de N-[tetrahidrofurilo-(2)-metilo]-2',3',4'-trimetoxi-feniletilamina, se calientan con 2 partes en peso de ácido fórmico al 90% y 3 partes en peso de formaldehído al 40%, durante 3 horas a 90-100° C. La solución enfriada y diluida con ácido clorhídrico 2 veces normal, luego se agita con éter, se separa, se ajusta en forma alcalina mediante lejía de sosa cáustica y se extrae con éter. De dicha solución etérica se puede obtener mediante secado y destilación el 2-[N-(2',3',4'-trimetoxi-feniletilo)-metilamino-metilo]-tetrahidrofurano, de la fórmula

105.

110.



115. y que hierve a 140-142° C., a una presión de 0'15 mm.Hg. Su clorhidrato funde a 113-114° C.

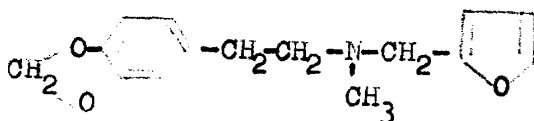
EJEMPLO 2.

Partiendo de 13 partes en peso de N-[furilo-(2)-metilo]-3',4'-metilendioxi-feniletilamina, 3'8 partes en peso de ácido fórmico al 90% y 5'6 partes en peso de formaldehído al 40%, se obtiene por el mismo método del ejemplo 1, el 2-[N-(3',4'-metilendioxi-feniletilo)-metilamino-metilo]-furano que hierve a 130-131° C. ( a 0'1 mm.Hg ), que tiene la fórmula:

120.



125.

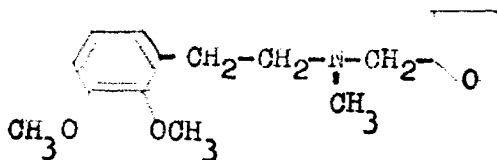


EJEMPLO 3.

De 7 partes en peso de N-tetrahidrofurilo-(2)-metilo-2',3'-dimetoxi-feniletilamina se obtiene, siguiendo el mismo método de trabajo como en el ejemplo 1, el

130.

2-N-(2',3'-dimetoxi-feniletilo)-metilamino-metilo-tetrahidrofurano, de la fórmula



que hierve a 131-133° C., a una presión de 0.15 mm.Hg.

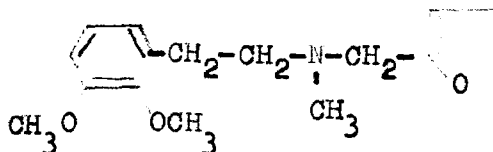
135.

EJEMPLO 4.

13 partes en peso de N-furilo-(2)-metilo-2',3'-dimetoxi-feniletilamina se someten a metilación de acuerdo con el método indicado en el Ejemplo 2., y se obtiene el

140.

2-N-(2',3'-dimetoxi-feniletilo)-metilamino-metilo-furano, de la fórmula



en forma de aceite amarillo que hierve a 130-132° C. (presión 0.1 mm. Hg.)

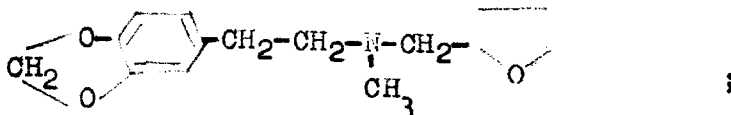
145.

EJEMPLO 5.

Mediante metilación de 12.5 partes en peso de N-tetrahidrofurilo-(2)-metilo-3',4'-metilendioxi-feniletil-



150. amina, de acuerdo con las indicaciones del ejemplo 2, se obtiene el 2-[N-(3',4'-metilenodioxifeniletilo)-metilamino-metilo]-tetrahydrofurano, que hierve a 130-131° C. (presión 0'15 mm.Hg) y tiene la fórmula



155. su clorhidrato funde a 138-139° C., y el oxalato a 139-140° C.  
Las materias primas indicadas en los ejemplos 1, 3 y 5:

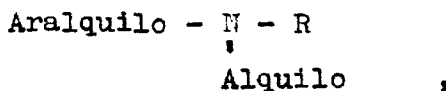
160. N-[tetrahydrofurilo-(2)-metilo]-2',3',4'-trimetoxifeniletilamina (hierve con 0'1 mm.Hg, a 148-150° C),  
N-[tetrahydrofurilo-(2)-metilo]-2',3'-dimetoxifeniletilamina (hierve con 0,08 mm.Hg, a 136-138° C) y  
N-[tetrahydrofurilo-(2)-metilo]-3',4'-metilenodioxifeniletilamina (hierve con 0,1 mm.Hg, a 136-137° C),  
se obtuvieron calentando en cada caso durante dos horas, 2 mol. de la feniletilamina correspondientemente sustituida, con 1 mol. de cloruro tetrahydrofurilo-metílico, o bien mediante condensación de 1 mol. de feniletilamina con 1 mol. de bromuro tetrahydrofurilo-metílico, en presencia de bicarbonato potásico.

170. Y las materias primas citadas en los ejemplos 2 y 4:  
N-[furiilo-(2)-metilo]-3',4'-metilenodioxifeniletilamina y  
N-[furiilo-(2)-metilo]-2',3'-dimetoxifeniletilamina  
se obtuvieron mediante condensación de furfural con los ésteres feniletilamínicos correspondientes, y subsiguiente reducción catalítica de las bases de Schiff así formadas.  
175.

N O T A

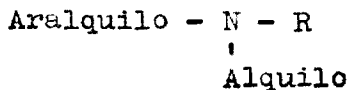
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 22 de marzo de 1951, nº 65969, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos furánicos"; caracterizándose por lo siguiente:

185. 1ª. = Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos furánicos de la fórmula



190. en la que R representa un radical furilo-(2)-alquilico, saturado o no saturado, caracterizado porque se introducen radicales aralquílicos, directa o indirectamente, en 2-alquilaminoalquilo-furanos, o bien radicales alquilicos en 2-aralquilaminoalquilo-furanos, o radicales furilo-(2)-alquilicos en N-aralquilo-alquilaminas.

195. 2ª. = Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos furánicos, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se preparan 2-(N-aralquilo-alquilaminoalquilo)-furanos de la fórmula



200. donde aralquilo representa un radical feniletílico con

205.

28 FEB.



202197

oxigrupos eterizados en el núcleo fenólico, alquilo un radical alquílico bajo , y R un radical tetrahidrofurilo-(2)-metílico.

210. 3<sup>a</sup>.= Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan ,según se indica en los ejemplos de esta memoria, 2-(N-araalquilo-alquilaminoalquilo)-furanos.

4<sup>a</sup>.= Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 3<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara el 2-[N-(3',4'-metilendioxifeniletilo)-metilamino-metilo]-tetrahidrofurano.

215. 5<sup>a</sup>.= Procedimiento, según una variante de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenido como producto intermedio en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 4<sup>a</sup>, terminando después la fase restante del procedimiento que aún queda por realizar.

220. 6<sup>a</sup>.= Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos furánicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 de febrero de 1952.

C I B A, Société Anonyme.

R.P. de J. GOMEZ ACEBO / MOPEI

