



324378

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

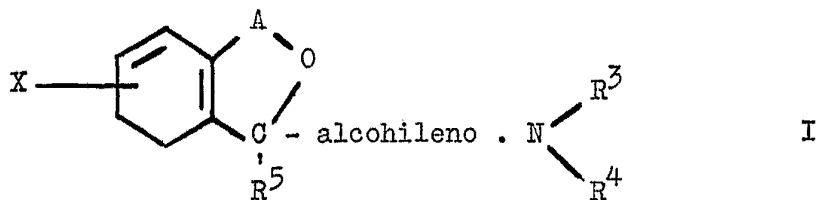
E S P A Ñ A

por VEINTE años

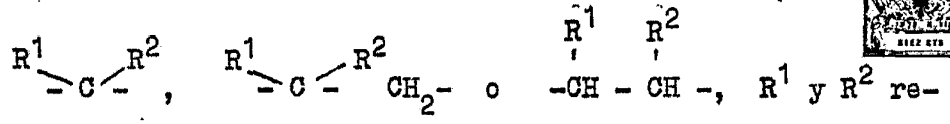
a nombre de KEPALIAS A/S, entidad danesa, establecida en 7 Ottiliavej, Copenhague-Valby, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS BASICOS DE FTALANOS E ISOCROMANOS"

=====
El presente invento se refiere a un método pa
ra la preparación de nuevos compuestos de la siguiente
fórmula general:



5 en que A representa uno de los grupos



324378
5

representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R³ y R⁴ representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, con tal que R³ y R⁴ no puedan representar ambos hidrógeno, o R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de nitrógeno representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, R⁵ representa hidrógeno un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo o un grupo tienilo, posiblemente sustituidos con un grupo halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo trihalometilo, "alcoholeno" representa una cadena de alcoholeno recta o ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, estando 3 átomos de carbono en la cadena que conecta directamente el átomo de carbono del anillo con el átomo de nitrógeno, y X representa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo trihalometilo, así como las sales de adición de ácido de los mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables.

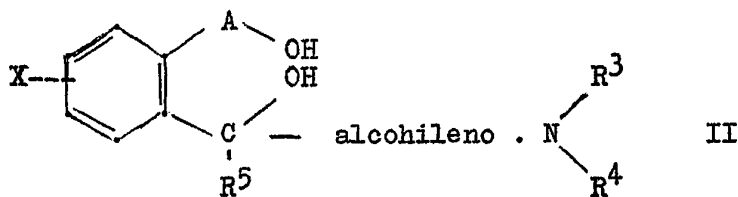
Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de ácido de los mismos son compuestos terapéuticos útiles y poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. En experimentos sobre animales los compuestos muestran un efecto potenciador muy pronunciado sobre la adrenalina y la nor-adrenalina y también un efecto anti-reserpina muy fuerte. Además tienen efectos sedativos y anti-colinérgicos relativamente débiles. Estos efectos unidos a una toxicidad relativamente baja hacen a los compuestos de fórmula I, así como a sus sales de adición de ácido, muy útiles en tratamientos dentro de la sicoterapia especialmente de



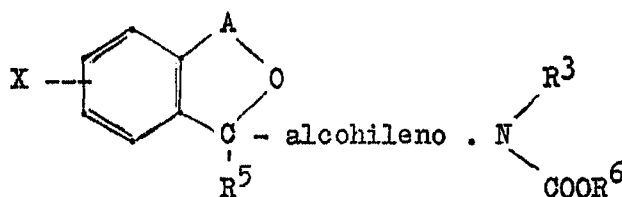
depresiones endogénicas.

Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de ácido no tóxicas de los mismos pueden ser administrados oralmente y parenteralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones para inyección.

De acuerdo con el método del invento, un compuesto de la siguiente fórmula:



10 en que A, R¹, R², R⁵, "alcoholeno" y X son tal como se define anteriormente, y R³ y R⁴ representan cada uno un grupo alcoholo inferior o tomados juntamente con el átomo del nitrógeno representan el radical de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, es hecho reaccionar con un agente deshidratante y es aislado en forma de la amina libre
15 o en forma de una sal de adición de ácido no tóxica de manera convencional, y en el caso en que R³ y R⁴ representan cada uno un grupo alcoholo inferior, si se desea, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con un éster de ácido
20 cloro fórmico de la fórmula Cl.COOR⁶, en que R⁶ representa un grupo alcoholo inferior o un grupo bencilo, hidrolizar el compuesto resultante de fórmula:



324378



y aislar el compuesto de fórmula I en que R^3 es un grupo alcoholo inferior y R^4 es hidrógeno, en forma de la amina libre o en la forma de una sal de adición de ácido de la misma con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5 La deshidratación de acuerdo con el invento se puede efectuar por medio de agentes ordinariamente utilizados para fines de deshidratación, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, posiblemente mezclado con ácido acético glacial, un ácido fosfórico, un halogenuro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo, benceno, tolueno o similares. Se prefiere utilizar agentes deshidratantes ácidos desde débiles a moderadamente fuertes, y evitar agentes deshidratantes muy fuertes tales como ácido sulfúrico concentrado ya que

10 de otra manera la deshidratación de los compuestos de fórmula II puede conducir a derivados indeseables tal como se describe en la patente británica número 939.856.

 La temperatura de la reacción de deshidratación se mantiene preferiblemente entre aproximadamente 80°C y

20 aproximadamente 200°C. Se pueden utilizar, sin embargo, temperaturas tanto inferiores como superiores, siendo prolongado el tiempo de reacción por las temperaturas inferiores a la temperatura ambiente aproximadamente, y proporcionando las temperaturas superiores una proporción creciente

25 de subproductos indeseables.

 El tratamiento con éster de ácido cloro-fórmico (por ejemplo cloroformiato etílico) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno o similares, a una temperatura entre aproximadamente la

30 temperatura ambiente y aproximadamente 100°C, manteniéndose



preferiblemente la temperatura a aproximadamente 40-50°C.

Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos de fórmula I son preferiblemente sales de ácidos no tóxicos farmacológicamente aceptables tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos fosfórico, ácido sulfúrico y similares y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido metanosulfúrico y similares.

En la precedente fórmula I y en toda la memoria, los términos alcoholo inferior y alcoholoxi inferior se refieren a radicales alcoholo o alcoholoxi que contienen hasta 8 átomos de carbono inclusive, y preferentemente no más de 3 átomos de carbono, cuyos radicales pueden tener estructura de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, amiloxi, hexoxi, heptoxi y similares.

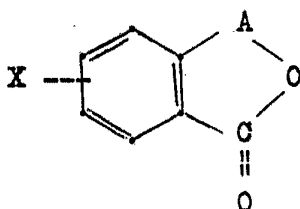
Como ejemplos representativos de radicales en los que R^3 y R^4 juntamente con el átomo de nitrógeno en la fórmula I representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo saturado de 5 ó 6 miembros se pueden mencionar: pirrolidina, piperidina, morfolina, tiamorfolina, N'-alcoholo inferior-piperacina, por ejemplo N'-metil-piperazina, piperazina o dichos radicales que contienen de 1 a 4 ó incluso más sustituyentes C-alcoholo inferior, por ejemplo C-metilo, por ejemplo tetrametilpirrolidina y radicales similares.

Los dihidroxi compuestos de partida de fórmula II, cuando R^1 y R^2 representan ambos grupos alcoholo inferior, pueden ser preparados convenientemente haciendo

324378



reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula:

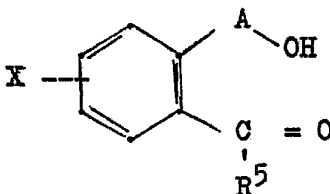


III

en que A y X son tal como se define anteriormente, con un halogenuro de magnesio de la fórmula general:



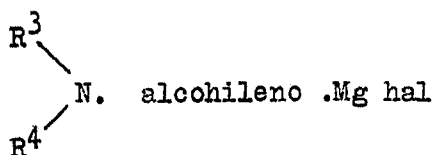
en que R^5 es tal como se define anteriormente con tal que no pueda ser hidrógeno e hidrolizando la mezcla de reacción con una solución ácida, aislando el compuesto resultante de la fórmula general:



10

IV

y haciendo reaccionar este compuesto con un compuesto de la fórmula general:

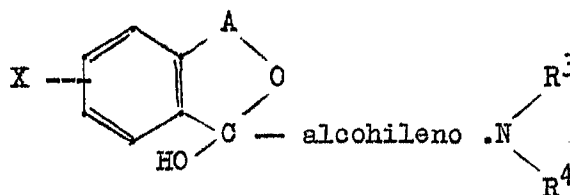


15 en que "alcoholeno" es tal como se define anteriormente y R^3 y R^4 representan grupos alcoholilo o juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado de cinco o seis



miembros, en un medio inerte tal como dietiléter o tetra-
hidrofurano y aislando el dihidroxi compuesto resultante
de fórmula II.

5 Cuando R⁵ es hidrógeno, los dihidroxi compuestos
de partida de fórmula II se pueden preparar convenientemen-
te haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con el
compuesto de Grignard de fórmula V aislando el resultante
compuesto de la fórmula general:

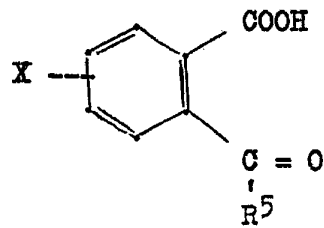


10 y reduciendo este carbinol con hidruro de litio y aluminio
y aislando el dihidroxi compuesto de fórmula II.

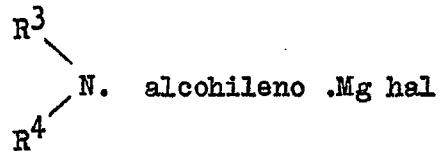
Los dihidroxi compuestos de fórmula II de parti-
da son preferiblemente los compuestos en que X es hidrógeno,
R¹ y R² son lo más preferiblemente grupos metilo o hidróge-
no, R³ y R⁴ son hidrógeno o grupos metilo, y R⁵ es un gru-
15 po fenilo, no solamente desde el punto de vista de la im-
portancia farmacológica y disponibilidad de estos materiales
de partida, sino también desde el punto de vista de la faci-
lidad de trabajo y de la limpieza y suavidad de reacción.

20 Cuando -A- representa $\begin{matrix} R^1 & & R^2 \\ & \diagdown & / \\ & C & \\ & / & \diagdown \end{matrix}$ y uno de los R¹
y R² representa un átomo de hidrógeno los dihidroxi compues-
tos de fórmula II de partida se pueden preparar convenien-
temente haciendo reaccionar el compuesto:

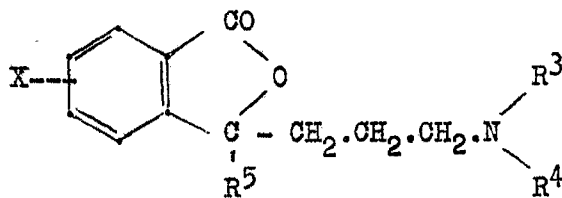
324378



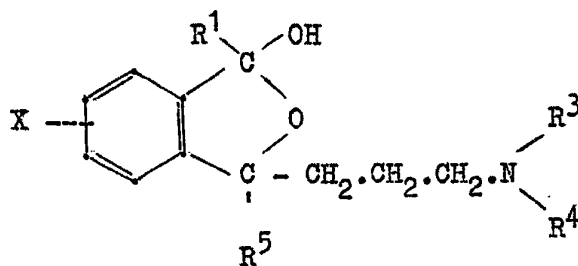
en que X y R⁵ son tal como se define anteriormente, con



5 en que "alcohileno" es tal como se define anteriormente y R³ y R⁴ representan grupos alcohilo inferior o juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado de cinco o seis miembros, y haciendo reaccionar el compuesto así formado de la fórmula general:



10 con un compuesto de Grignard R¹.Mg.hal y reduciendo el compuesto resultante de la fórmula general:





con LiAlH_4 para dar el dihidroxi compuesto de fórmula II de partida. También este método forma parte del presente invento.

5 Los siguientes ejemplos se dan solamente a título de ilustración y no han de ser considerados como limitati-
vos.

Ejemplo 1. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-
ftalano y su clorhidrato.

20 20 g de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1 preparado tal como se describe en la patente británica 939.856, fueron disueltos en 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y hervidos bajo reflujo durante 15 minutos. La solución fue vertida sobre hielo finamente triturado y fue hecha alcalina por adición de amoníaco acuoso. La mezcla resultante fue extraída con éter, la
15 fase éter fue secada sobre carbonato potásico anhidro, filtrada y evaporada sobre un baño de vapor. El residuo fue disuelto en 50 ml de acetona y neutralizado a un pH 5 con una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter. Cuando
20 se enfrió, se separaron por cristalización 18 g del clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano. Se filtró con succión y se secó, P.F. 172-173°C.

Ejemplo 2. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-tolil-3,3-dime-
tilftalano y su clorhidrato.

25 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 21 g de 4-dimetilamino-1-p-tolil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1 (P. de f. 82-83°C) en lugar de 4-dimetil-
amino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil-butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-
30 tolil-3,3-dimetil-ftalano en forma de una sustancia crista-

324378



lina blanca que funde a 180-181,5°C. Rendimiento 17 g.

Ejemplo 3. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-fluoro-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

5 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 21 g de 4-dimetilamino-1-p-fluorofenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 (P. de f. 90°C) en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-ftalano en forma de una sustancia
10 cristalina blanca que funde a 150-152°C. Rendimiento 19 g.

Ejemplo 4. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-m-trifluorometil-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

25 g de 4-dimetilamino-1-m-trifluorometil-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 (P. de f. 125 -
15 127°C) se añadieron sucesivamente a 100 ml de ácido sulfúrico concentrado mientras se agitaba. La temperatura fue mantenida por debajo de 10°C, y cuando se disolvió todo, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado y tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. Se
20 aisló 1-(3-dimetilaminopropil)-1-m-trifluorometilfenil-3,3-dimetil-ftalano en la forma de su clorhidrato que funde a 163-164°C. Rendimiento 22 g.

Ejemplo 5. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-6-cloro-ftalano y su clorhidrato.

25 Se prepara 6-cloro-3,3-dimetilftalida a partir de 6-nitro-3,3-dimetilftalida por reducción con cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentrado, enfriamiento de la solución resultante, diazotación y tratamiento con una solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico. La
30 6-cloro-3,3-dimetilftalida resultante es aislada por extrac-



ción con éter, secado de la solución en éter, evaporación del éter y cristalización del residuo a partir de éter de petróleo en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 62-64°C.

5 A una solución de bromuro de fenilmagnesio, preparada a partir de 79 g (0,5 moles) de bromobenceno y 15 g de virutas de magnesio en 500 ml de éter, se añade, mientras se agita y se pone a reflujo, una solución de 78 g (0,4 moles) de 6-cloro-3,3-dimetilftalida en 300 ml de éter
10 seco. Después que se completó la adición, la mezcla de reacción fue hervida con reflujo durante 15 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado. El hidróxido magnésico que precipitó fue puesto en solución por adición de ácido sulfúrico diluido y el aceite fue recogido en éter. La solución en éter
15 fue secada y evaporada y el residuo fue cristalizado a partir de éter de petróleo. El o-benzoil-p-cloro-fenil-dimetil carbinol así obtenido es una sustancia cristalina blanca que funde a 138-140°C.

20 15 g de virutas de magnesio, 25 ml de tetrahidrofurano seco, 0,1 ml de bromuro etílico y un cristal de yodo fueron colocados en un matraz de tres bocas, de 500 ml, equipado con un agitador, un embudo de goteo y un condensador de reflujo. Cuando hubo comenzado la reacción se añadió
25 gota a gota durante 30 minutos una solución de 61 g (0,5 moles) de cloruro de 3-dimetilaminopropilo recientemente destilado en 300 ml de tetrahidrofurano, después de lo cual la mezcla de reacción fue hervida bajo reflujo durante 3 horas. Se añadió entonces gota a gota mientras se agitaba en el
30 curso de 5 minutos, una solución de 55 g de o-benzoil-p-clo

324378



rofenil-dimetilcarbinol en 200 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción fue calentada entonces durante 2 horas sobre un baño de vapor de agua bajo reflujo y mientras se agitaba. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue ver-
5 tida en agua helada y hecha ácida con ácido acético. Se añadió 1 litro de éter y la mezcla fue agitada en un embudo separador. La fase acuosa fue retirada y la fase éter fue lavada una vez con una solución diluída acuosa de ácido acético. Las fases acuosas ácidas combinadas fueron hechas al-
10 calinas con amoníaco acuoso y el aceite que se separó fue extraído con éter. La solución en éter fue secada sobre carbonato potásico anhidro, fue tratada con carbón activo y el éter fue evaporado. El residuo fue disuelto en éter de pe-
tróleo caliente. Cuando se enfrió, el 4-dimetilamino-1-fe-
15 nil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-5-cloro-fenil-butanol-1 re-
sultante fue aislado en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 110,5-112°C. Rendimiento 48 g.

Reemplazando el 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-
hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1 utilizado en el Ejemplo
20 1 por 22 g de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-pro-
pil)-5-clorofenil-butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de
1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-6-cloro-ftalano
no en forma de una sustancia cristalina blanca que primero
sinteriza a 180°C y finalmente funde a 196-198°C.

25 Ejemplo 6. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-
-6-metoxi-ftalano y su clorhidrato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando
21 g de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-
5-metoxi-fenil-butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fe-
30 nil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1, se obtuvo

el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-6-metoxi-ftalano en forma de una sustancia cristalina blanca.

5 Ejemplo 7. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-tolil-3,3-dimetil-6-cloro-ftalano y su clorhidrato.

10 Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 22 g de 4-dimetilamino-1-p-tolil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-5-cloro-fenil-butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-tolil-3,3-dimetil-6-cloro-ftalano.

Ejemplo 8. 1-(3-dietilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

15 Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 21 g de 4-dietilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dietilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano en forma de un polvo blanco.

20 Ejemplo 9. 1-(3-di-n-butilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

25 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 23 g de 4-di-n-butilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil-butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-di-n-butilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano en forma de una sustancia cristalina blanca.

Ejemplo 10. 1-(3-N-piperidinilpropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

30 Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando

324378



22 g de 4-N-piperidinil-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-N-piperidinilpropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano.

5 Ejemplo 11. 1- $\sqrt{3}$ -(N'-metil-N-piperazino)propil- $\sqrt{7}$ -1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 23 g de 4-(N'-metil-N-piperazinil)-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(N'-metil-N-piperazino)propil- $\sqrt{7}$ -1-fenil-3,3-dimetil-ftalano.

10 Ejemplo 12. 1- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)propil- $\sqrt{7}$ -1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

15 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 23 g de 4-(4-morfolinil)-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1- $\sqrt{3}$ -(4-morfolinil)propil- $\sqrt{7}$ -1-fenil-3-dimetil-ftalano.

20 Ejemplo 13. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-ftalano y su clorhidrato.

25 10 g de 4-dimetilamino-1-fenil-1-(2-hidroxi-metilfenil)-butanol-1 (P. de f. 106 - 107°C), fueron disueltos en 50 ml de ácido fosfórico al 60%, y calentados durante 3 horas sobre un baño de vapor de agua. La mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado, y la solución resultante fue hecha alcalina con amoníaco acuoso. El posterior tratamiento de la mezcla resultante se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtuvieron



7 g del clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-ftalano en forma de cristales incoloros que funden a 176 - 177°C.

Ejemplo 14: 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

5

A una solución de 31 g (0,1 moles) de 1-(3-dimetil-aminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano en 250 ml de benceno seco se añadieron gota a gota y mientras se agitaba 33 g (0,3 moles) de cloroformiato etílico. La temperatura subió a aproximadamente 35°C y después que se completó la adición la mezcla fue calentada durante 1 1/2 horas a 40°C mientras se agitaba. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue lavada con ácido clorhídrico diluído y evaporada sobre un baño de vapor de agua y finalmente a presión reducida. Se obtuvo 1- $\sqrt{3}$ -(N-carboetoxi-metilamino)propil-1-fenil- $\sqrt{3}$ -3,3-dimetilftalano en forma de un aceite amarillo.

10
15

El aceite amarillo así obtenido fue hervido durante 20 horas bajo reflujo con una mezcla de 18 ml de agua, 18 g de hidróxido potásico y 125 ml de dietilen glicol-monometil éter. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en 600 ml de agua y extraída con éter. La fase éter fue extraída entonces 2 veces con ácido acético diluído, y el extracto ácido fue hecho alcalino con amoniaco acuoso, después de lo cual el aceite que se separó fue extraído con éter. La fase éter fue secada sobre carbonato potásico anhidro, filtrada y evaporada sobre un baño de vapor de agua. El residuo fue disuelto en 100 ml de acetona y neutralizado a un pH 5 con una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter. Los cristales blancos que se separaron consistían en el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-

20
25

30

324378

10



1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y fundían a 190-191°C. Rendimiento 16 g.

Ejemplo 15. 1-(3-metilaminopropil)-1-m-trifluorometilfenil-3,3-dimetil-ftalano y su sulfato ácido o de hidrógeno.

5

Cuando el ejemplo 14 se llevó a cabo utilizando la cantidad equivalente de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-m-trifluorometilfenil-3,3-dimetil-ftalano en lugar de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano excepto en que la solución en acetona fue neutralizada a pH 2 con una solución de ácido sulfúrico concentrado en éter, se obtuvo el sulfato ácido de 1-(3-metilaminopropil)-1-m-trifluorometilfenil-3,3-dimetil-ftalano en forma de cristales incoloros que fundían a 158-160°C.

10

Ejemplo 16. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(2-tienil)-3,3-dimetil-ftalano.

15

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando la cantidad equivalente de 4-dimetilamino-1-(2-tienil)-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 (P. de f. 93-96°C) en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1, se obtuvo 1-(3-dimetilaminopropil)-1-(2-tienil)-3,3-dimetil-ftalano en forma de un aceite.

20

Ejemplo 17. 1-(3-dimetilaminopropil)-1- $\sqrt{2}$ -(5-bromo-tienil)- $\sqrt{2}$ -3,3-dimetil-ftalano.

25

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando la cantidad equivalente de 4-dimetilamino-1- $\sqrt{2}$ -(5-bromotienil)- $\sqrt{2}$ -1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetil-amino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1, se obtuvo 1-(3-dimetilaminopropil)-1- $\sqrt{2}$ -(5-bromotienil)- $\sqrt{2}$ -3,3-dimetil-ftalano.

30



Ejemplo 18. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil isocromano
y su clorhidrato.

Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 13 utilizando
la cantidad equivalente de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-
5 hidroxietil)-fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1 (P. de f. 116-118°C) en lugar
de 4-dimetilamino-1-fenil-1-(2-hidroximetil-fenil)-buta
nol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)
-1-fenil-isocromano en forma de una sustancia cristalina
blanca que después de recristalización a partir de acetona
10 funde a 178-180°C.

Ejemplo 19. 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-metil-
ftalano y su oxalato.

Cuando el Ejemplo 13 se llevó a cabo utilizando
la cantidad equivalente de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(1-
15 hidroxietil)- $\sqrt{7}$ -fenil-butanol-1 (p. de f. 111°C) en lugar de
4-dimetilamino-1-fenil-1-(2-hidroximetilfenil)-butanol-1
y utilizando una solución de ácido oxálico en acetona en
lugar de una solución de cloruro de hidrógeno seco en éter,
se obtuvo el oxalato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-
20 metil ftalano en forma de una sustancia cristalina blanca
que funde a 115-116°C.

Ejemplo 20: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-etil-
ftalano y su clorhidrato.

Cuando el Ejemplo 13 se llevó a cabo utilizando
25 la cantidad equivalente de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(1-
hidroxipropil)- $\sqrt{7}$ -fenil-butanol-1 (p. de f. 114-116°C) en lu-
gar de 4-dimetilamino-1-fenil-1-(2-hidroximetilfenil)-buta
nol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)
-1-fenil-3-etil-ftalano en forma de cristales blancos que
30 funden a 160-163°C.

324378

18 MAR



Ejemplo 21: 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-isocromano
y su clorhidrato.

5 Cuando el Ejemplo 14 se llevó a cabo utilizando la cantidad equivalente de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil isocromano en lugar de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-isocromano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 199-201°C.

Ejemplo 22: 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-ftalano y su oxalato ácido.

10 El dihidroxi compuesto de partida, el 4-dimetil amino-1-[2-(2-hidroxi-2-propil)fenil]-butanol-1 fue preparado de la siguiente manera:

15 A una solución de cloruro de 3-dimetilaminopropil magnesio preparada a partir de 13 g de virutas de magnesio y 67 g de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 250 ml de tetrahidrofurano seco, se añadió gota a gota una solución de 30 g de 3,3-dimetilftalida en 200 ml de tetrahidrofurano seco. Después se apaciguó o calmó la vigorosa agitación y la mezcla de reacción fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante 10 minutos, después de lo cual la mezcla fue vertida en 1 litro de agua helada. La mezcla resultante fue hecha ácida por adición de ácido clorhídrico diluido, la fase acuosa fue separada y lavada con éter y hecha alcalina con amoníaco acuoso. La base que se separó fue extraída con éter, la fase éter fue secada sobre carbonato potásico anhidro y el éter fue evaporado. Se obtuvieron 86 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetilftalano-1-ol, en forma de un aceite amarillo.

30 35 g de 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-fta



lano-1-ol fueron añadidos gota a gota, mientras se agitaba y bajo reflujo, a una suspensión de 7 g de hidruro de aluminio y litio en 100 ml de éter seco. Después que se completó la adición, la mezcla de reacción fue puesta en reflujo
5 durante 30 minutos. Después de esto se añadió agua gota a gota mientras se agitaba y enfriaba hasta que los hidróxidos de aluminio y de litio formados por la hidrólisis formaron una masa pegajosa sobre el fondo del matraz. La fase éter fue separada por decantación y el precipitado fue lavado
10 con éter, las fases éter combinadas fueron evaporadas y el residuo fue disuelto en 200 ml de éter de petróleo. Al enfriar se separaron 34 g de 4-dimetilamino-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil/-butanol-1 en forma de cristales blancos que fundían a 73-75°C.

15 Esta base fue disuelta en una mezcla de 200 ml de ácido acético glacial y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y fue puesta en reflujo durante 10 minutos. Después de esto, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo finamente triturado y fue hecha alcalina con hidróxido sódico.
20 La base que se separó fue extraída con éter, la fase éter fue secada sobre carbonato potásico anhidro, fue filtrada y el éter evaporado, después de lo cual el residuo fue disuelto en 150 ml de etanol. Entonces la solución fue neutralizada a un pH 5 con una solución de ácido oxálico
25 en etanol y se añadió un volumen igual de éter. Al reposar y enfriar durante algún tiempo se obtuvieron 27 g del oxalato ácido de 1-(3-dimetilaminopropil)-1,1-dimetil-ftalano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 116 - 118°C.

324378

18



Ejemplo 23: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-ciclohexil-3,3-dimetil-ftalano y su oxalato ácido.

Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 21 g de 4-dimetilamino-1-ciclohexil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 y neutralizando a pH 5 con una solución de ácido oxálico en acetona en lugar de cloruro de hidrógeno en acetona, se obtuvo el oxalato ácido de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-ciclohexil-3,3-dimetilftalano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 100-115°C.

Ejemplo 24: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-clorofenil-3,3-dimetilftalano.

Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 22 g de 4-dimetilamino-1-p-clorofenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 y destilando la base en lugar de neutralizar con un ácido, se obtuvo 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-clorofenil-3,3-dimetilftalano en forma de un aceite incoloro que hierve a 173-175°C/1 mm de Hg.

Ejemplo 25: 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dietil-ftalano y su clorhidrato.

Cuando el Ejemplo 1 se llevó a cabo utilizando 21 g de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(3-hidroxi-3-pentil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)fenil- $\sqrt{2}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dietilftalano en forma de cristales blancos que funden a 151-153°C.

Ejemplo 26: 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-ftalano,

5 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dietil-ftalano, 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3-metil-ftalano, 1-(3-metilaminopropil)-1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-ftalano, 1-(3-metilaminopropil)-1-p-clorofenil-3,3-dimetil-ftalano, 1-(3-etilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y 1-(3-metilaminopropil)-3,3-dimetil-ftalano y sales de adición de ácido de los mismos.

10 Cuando el Ejemplo 14 se llevó a cabo utilizando cantidades equivalentes de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-ftalano, 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dietil-ftalano, 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3-metil-ftalano, 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-ftalano, 1-(3-dimetilaminopropil)-1-p-clorofenil-3,3-dimetil-ftalano, 1-(3-dietilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y 1-(3-dimetilaminopropil)-3,3-dimetil-ftalano respectivamente, en lugar de 1-(3-dimetilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano, se obtuvieron clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-ftalano (P. de f. 116-118°C), oxalato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dietil-ftalano (p. de f. 188 - 190°C), oxalato de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3-metil-ftalano (p. de f. 151°C), clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-p-fluorofenil-3,3-dimetil-ftalano (p. de f. 205-206°C), 25 clorhidrato de 1-(3-metilaminopropil)-1-p-clorofenil-3,3-dimetil-ftalano (p. de f. 178-179°C), 1-(3-etilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano (p. de eb. 160-165°C/1 mm de Hg) y oxalato de 1-(3-metilaminopropil)-3,3-dimetil-ftalano (p. de f. 170-172°C) respectivamente.

30 Ejemplo 27: 1-(3-dimetilaminoisobutil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano y su clorhidrato.

324378



5 Cuando se llevó a cabo el Ejemplo 1 utilizando 21 g de 4-dimetilamino-3-metil-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1 en lugar de 4-dimetilamino-1-fenil-1- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-2-propil)-fenil- $\sqrt{7}$ -butanol-1, se obtuvo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminoisobutil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano en forma de una sustancia cristalina blanca que funde a 177-179°C.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de ácido no tóxicas de los mismos pueden ser administradas a animales incluyendo seres humanos tanto oralmente como parenteralmente, y pueden ser utilizados por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o en la forma de las soluciones estériles usuales para inyección. Los resultados de la administración a seres humanos han sido muy satisfactorios.

15 De la forma más conveniente, los compuestos de fórmula I son administrados oralmente en formas de dosificación unitaria tales como tabletas o cápsulas, conteniendo cada unidad de dosificación una sal de adición de ácido no tóxica de uno de dichos compuestos en una cantidad entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg, pero más preferiblemente sin embargo entre aproximadamente 0,5-25 mg, calculado como la amina libre, oscilando usualmente la dosis diaria total entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 300 mg. Las dosis individuales exactas así como las dosis diarias en un caso particular serán determinadas desde luego de acuerdo con los principios médicos establecidos bajo la dirección de un médico.

25 Cuando se preparan tabletas, el ingrediente activo es mezclado en su mayor parte con agentes auxiliares de



formación de tabletas ordinarias tales como fécula de maíz, fécula de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas o similares. Una fórmula apropiada para una tableta que contiene 10 mg de 1-(3-metilaminopropil)-1-fenil-3,3-dimetil-ftalano (denominado Lu 3-010 por brevedad) en la forma de su clorhidrato, es como sigue:

	Lu 3-010, clorhidrato	11,2 mg
	Fécula de patata	36 "
	Lactosa	18 "
10	Gelatina	5 "
	Talco	6 "
	Estearato magnésico	0,4 "

Se pueden utilizar cualesquiera otros agentes auxiliares de formación de tabletas farmacéuticas con tal que sean compatibles con el ingrediente activo, y composiciones y formas de dosificación adicionales, pueden ser similares a las utilizadas actualmente para timolépticos tales como imipramina, amitriptilina, o nortriptilina. También la combinación de los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición de ácido no tóxicas, con otros ingredientes activos especialmente otros timolépticos, neurolépticos o similares, caen también dentro del alcance del presente invento.

Tal como se ha indicado anteriormente, cuando se aislan los compuestos de fórmula I en la forma de una sal de adición de ácido, el ácido es seleccionado preferiblemente de manera que contenga un anión que sea no tóxico y farmacológicamente aceptable, al menos en las dosis terapéuticas usuales. Sales representativas que están incluidas en este grupo preferido son los clorhidratos, bromhidratos,

324378



sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, lactatos, citratos, tartratos o bitartratos, y maleatos de las aminas de fórmula I. Otros ácidos son similarmente apropiados y pueden ser empleados si se desea. Por ejemplo se pueden emplear también los ácidos fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, salicílico, bismetilenosalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencenosulfónico y sulfámico, como ácidos formadores de sal de adición de ácido. Cuando se desea aislar un compuesto del invento en la forma de la base libre, esto se puede efectuar de acuerdo con el procedimiento convencional, por ejemplo disolviendo la sal aislada o no aislada en agua, tratando con un material alcalino apropiado, extrayendo la base libre liberada con un disolvente orgánico apropiado, secando la base libre liberada con un disolvente orgánico apropiado, secando el extracto y evaporando hasta sequedad o destilando fraccionadamente para efectuar el aislamiento de la amina básica libre.

Se ha de sobreentender que el invento no está limitado a los detalles exactos de trabajo o al compuesto o composiciones exactos mostrados y descritos, ya que claras modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para un técnico en la materia.

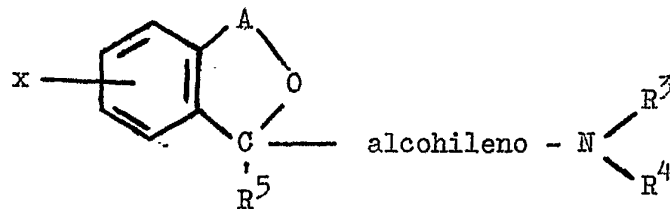
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 19 de Marzo de 1965, bajo el número 11.855/65 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 5 1.- Un método para preparar derivados básicos de ftalanos e isocromanos de la fórmula:



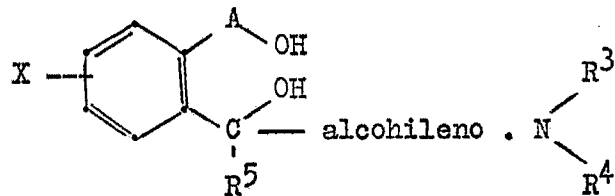
en que A representa uno de los grupos $\begin{matrix} R^1 & R^2 \\ \diagdown & / \\ C & \\ \diagup & \diagdown \end{matrix}$, $\begin{matrix} R^1 & R^2 \\ \diagdown & / \\ C & -CH_2- \end{matrix}$

- o $\begin{matrix} R^1 & R^2 \\ | & | \\ -CH & -CH \end{matrix}$, R^1 y R^2 que representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R^3 y R^4 representan cada uno hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, con tal que R^3 y R^4 no puedan representar ambos hidrógeno, o R^3 y R^4 tomados juntamente con el átomo de nitrógeno representan el radical de una amina heterocíclica que tiene un anillo saturado de 5 ó 6 miembros, R^5 representa hidrógeno, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo o un grupo tienilo, posiblemente sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior, o un grupo trihalometilo, "alcoholeno" representa una cadena de alcoholeno recta o ramificada con 3 a 6 átomos de carbono, estando 3 átomos de carbono en la cadena que conecta directamente el átomo de carbono del anillo con el átomo de nitrógeno y X representa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo trihalometilo, así como las sales de adición de ácido de los

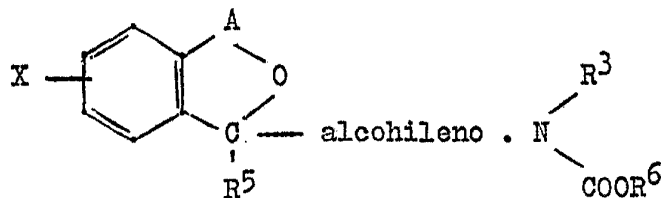
324378



mismos con ácidos farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula:



5 en que A, R¹, R², R⁵, "alcoholeno" y X son tal como se define anteriormente, y R³ y R⁴ representan cada uno un grupo alcoholeno inferior o tomados juntamente con el átomo de nitrógeno representan el radical de un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, con un agente deshidratante, y aislar
 10 el compuesto resultante de fórmula I en forma de la amina libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de manera convencional, y en el caso en que R³ y R⁴ representan cada uno un grupo alcoholeno inferior, si se desea, hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con
 15 un éster de ácido cloro fórmico de la fórmula Cl. COOR⁶, en que R⁶ representa un grupo alcoholeno inferior o un grupo alcoholeno hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula:



20 y aislar el compuesto de fórmula I, en que R³ es un grupo alcoholeno inferior y R⁴ es hidrógeno, en forma de la amina

324378



libre o en forma de una sal de adición de ácido de la misma con un ácido farmacéuticamente aceptable,

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación

1, en el que A es $\begin{matrix} \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} & \\ & / & \diagdown \end{matrix}$, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno o un grupo metilo, R^5 es un grupo fenilo, "alcohileno" es $-\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}_2-$ y X es hidrógeno.

3.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el agente deshidratante es ácido clorhídrico concentrado, posiblemente mezclado con ácido acético glacial, un ácido fosfórico, un halogenuro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo, benceno o tolueno.

4.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en que la deshidratación se lleva a cabo a temperaturas entre 80 y 200°C.

5.- Un método para preparar derivados básicos de ftalanos e isocromanos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

24 NOV 1966

P. A.

Alberto Elizaburu
Por Poder