

329653

27



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un ^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL, INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street - NEW YORK 17,

N.Y. - Estados Unidos -

ENUNCIADO: UN METODO DE PREPARACION DE UNA N-METIL-

α -o₃-alil- 3,4,5-TRIMETOXIFENALQUILAMINA.

ANULADO

Prioridad: Patente estadounidense n.º 500.272 del 21-10-1965

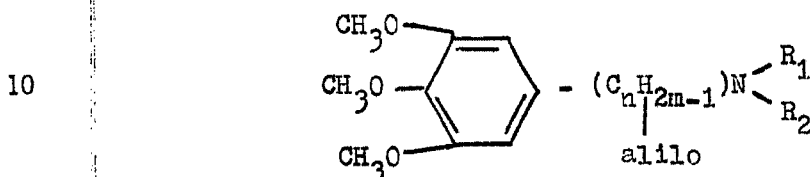


1

Este invento se refiere a nuevos y originales compuestos que poseen propiedades farmacológicas útiles. Este invento también proporciona métodos para la preparación de estos nuevos compuestos.

5

Los compuestos de esta invención son trimetoxifenilalquilaminas alil-sustituidas, sus derivados alquilamino y sus derivados carboalcoxi. Así pues, los compuestos de este invento pueden representarse por la fórmula general:



donde R_1 y R_2 están seleccionados individualmente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y carboalcoxi y n es un número entero bajo.

15

En la formula anterior, uno o ambos símbolos R_1 y R_2 pueden representar hidrógeno. Son ejemplos de grupos alquilo inferior los grupos tales como metilo y etilo, mientras que son ejemplos de grupos carboalcoxi el carbometoxi o carboetoxi. Los compuestos representados por la fórmula en la que R_1 y R_2 están seleccionados entre hidrógeno o alquilo inferior son compuestos básicos que forman sales de adición con los ácidos inorgánicos u orgánicos. Así, forman sales orgánicas e inorgánicas farmacologicamente aceptables con los ácidos orgánicos e inorgánicos también aceptables farmacologicamente. Estos pueden estar seleccionados entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfórico, nítrico, fosfórico, benzenosulfónico, toluensulfónico, acético, cítrico, maleíco, tartárico, salicílico, ascórbico y similares.

20

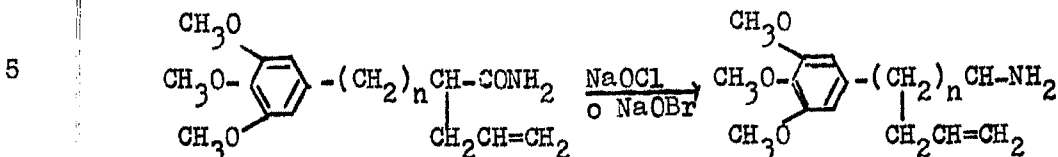
25

30

Las nuevas aminas primarias α -alil-sustituidas pue-

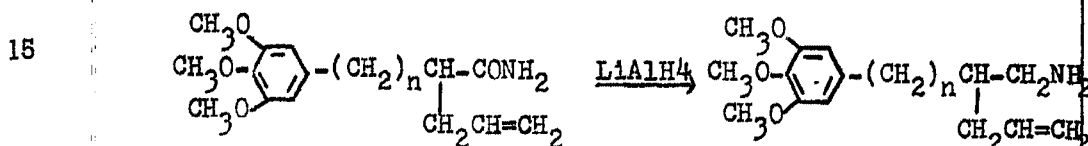


1 den prepararse mediante la reacción de degradación de Hoffman de una amida que contenga un átomo de carbono más que el producto resultante, es decir,



10 La reacción de degradación de Hoffman se realiza generalmente disolviendo la amida en un ligero exceso de solución acuosa de hipohalito fría (-5 a 5°C) seguido de calentamiento rápido (30 a 70°C) durante 15 minutos a 2 horas.

Los nuevos derivados β -alil-sustituidos se preparan convenientemente reduciendo la correspondiente amida primaria con hidruro de litio y aluminio, es decir,



20 Alternativamente, puede prepararse un derivado β alil-sustituido por reducción con hidruro de litio y aluminio del correspondiente alilbenzilcianuro, es decir,



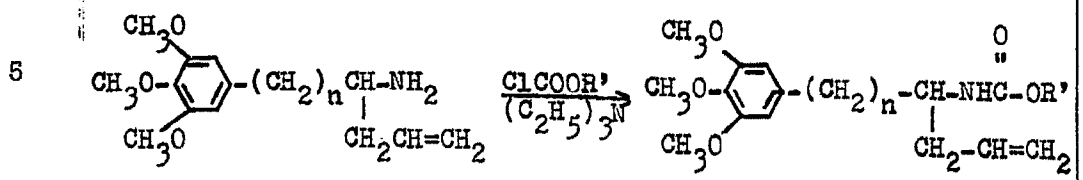
25 Las reducciones con hidruro de litio y aluminio tienen lugar en presencia de un disolvente orgánico tal como éter etílico o tetrahidrofurano y proceden suavemente a la temperatura de reflujo del disolvente. Después de calentar a reflujo durante 2 a 4 horas, el complejo organometálico resultante se descompone añadiendo agua cuidadosamente. Una vez separada la capa orgánica, se aísla el producto deseado en la forma habitual.

30

27

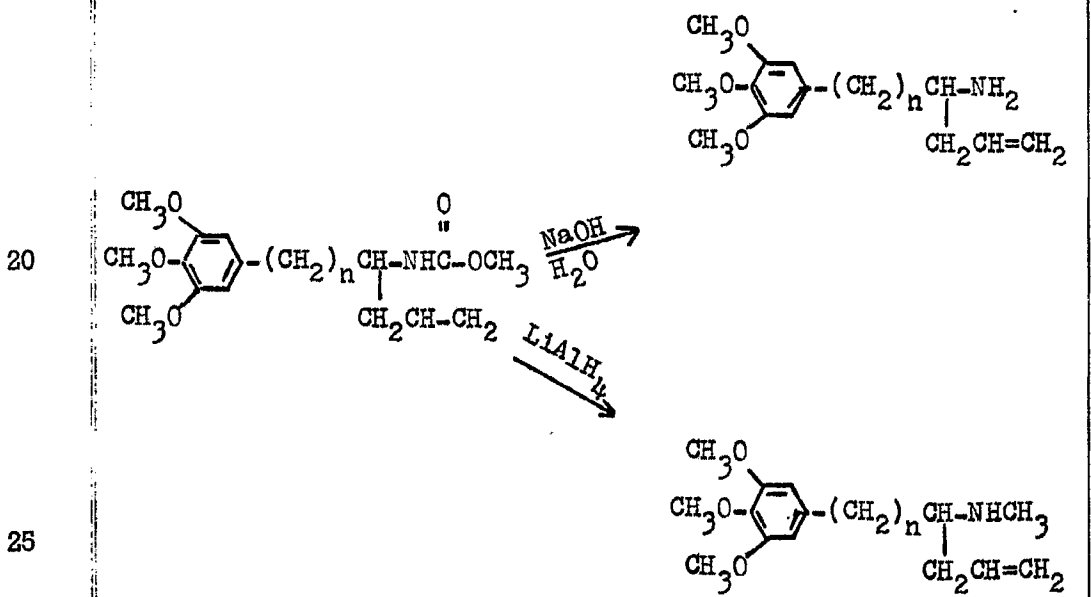


1 Alternativamente, los carbamatos pueden prepararse
 por reacción de un clorocarbonato de alquilo con una amina pri-
 maria, es decir,



donde R' puede ser metilo o etilo.

Los carbamatos, además de presentar por si mismos útiles
 propiedades farmacológicas, son adecuados como compuestos inter-
 10 medios para la preparación de las correspondientes aminas pri-
 marias y secundarias. Por hidrólisis alcalina de los carbamatos
 se obtiene la correspondiente amina primaria, mientras que la
 reducción con hidruro de litio y aluminio da los correspondien-
 tes derivados N-metilados, es decir,



Las sales de adición con ácido del producto de esta in-
 vención, pueden prepararse fácilmente por adición de acidos
 minerales u orgánicos a la amina en un disolvente adecuado tal
 30 como etanol, acetona, butanona, éter, etc.



1 Los nuevos compuestos de esta invención tienen actividad
hipotensora sobre varias especies de animales experimentales,
tales como ratas, gatos, y perros, a dosis desprovistas de
efectos desfavorables. Se observa actividad en animales hiper
5 tensos y de tensión normal, cuando la administración se reali-
za tanto por vía intravenosa como por vía oral. La actividad
se mantiene de 12 a 24 horas en ratas y perros después de la
administración por vía oral.

10 Las investigaciones preliminares sobre el mecanismo de
acción de la actividad hipotensora indican que, al parecer,
estos compuestos, a diferencia de algunos agentes terapéuticos,
no actúan según mecanismos indeseables tales como obstrucción
simpática periférica o una acción cardiodepresiva directa. Este
15 tipo de compuestos tiene al parecer efecto sobre el músculo
liso vascular que parece que es un componente principal de su
acción hipotensora. Las dosis eficaces están comprendidas en-
tre 0,2 y 4,0 miligramos por kilogramo de peso de animal.

Ejemplo 1

α -Alil -2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilamina

20 Se añaden 95,2 g de bromo, a lo largo de un periodo de
15 minutos, sobre una solución fría de 143 g de hidróxido só-
dico en 1 litro de agua. La solución resultante se agita duran-
te 30 minutos mas y después se añaden de una sola vez 1,66 g
de 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-4-pentenoamida sólida. La mezcla
25 de reacción se agita a 0°C durante 5 horas, se deja calentar
hasta la temperatura ambiente y después de dejarla en reposo
durante toda la noche, se calienta a 70°C durante 1 hora, se
enfria y se extrae con tres porciones de 200 ml de éter. Los
extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico
30 anhidro. Se separa el disolvente y el aceite residual se des-



1 tilla para dar la deseada Δ -alil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etil
lamina en forma de aceite de color amarillo claro, que hierve
a 157-160°C a 0,3 mm de presión. Una solución del aceite en
éter se trata con cloruro de hidrógeno anhidro dando hidroclo-
5 ruro de Δ -alil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilamina en forma de so
lido blanco que funde a 212-214°C.

Ejemplo 2

(3,4,5-Trimetoxi- Δ -alilfenetil)-carbamato de etilo

Sobre una solución fría (0°C) de 12,5 g de Δ -alil-3,4,
10 5-trimetoxifenetilamina y 5,0 g de trietilamina en 300 ml de
éter, se añaden gota a gota 100 ml de una solución etérea que
contiene 5,4 g de clorocarbonato de etilo, formándose un preci-
pitado blanco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo du-
rante 5 horas, se enfría, se diluye con agua y se lava con so-
15 lución de hidróxido sódico al 10 % solución de ácido clorhídri-
co al 10 % y agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.

Se separa el disolvente y el residuo sólido se cris-
taliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo dando el de-
seado (3,4,5-trimetoxi- Δ -alil-fenetil)-carbamato de etilo en
20 forma de sólido blanco que funde a 73-74°C.

Ejemplo 3

N-Metil- Δ -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina

Se añaden 25,7 g de (3,4,5-trimetoxi- Δ -alilfenetil)
carbamato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano sobre una sus-
25 pensión de 4,6 g de hidruro de litio y aluminio en 200 ml de
tetrahidrofurano. La mezcla agitada se calienta a reflujo duran-
te 7 horas y después de enfriar, se descompone añadiendo gota
a gota 5 ml de agua, 5 ml de solución de hidróxido sódico al
15% y 20 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 30
30 minutos mas y se filtra. La torta del filtro se lava con
tres porciones de 100 ml de éter y el filtrado se seca sobre



27

1 carbonato potásico anhidro. Se separa el disolvente y el acei
te residual se destila dando la deseada N-metil- α -alil-3,4,5-
trimetoxifenetilamina en forma de aceite de color amarillo
claro que hierve a 123-132°C y 0,11-0,15 mm de presión.

5 Una solución del aceite en éter se trata con
cloruro de hidrógeno anhidro para dar hidrocioruro de N-metil-
 α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina que cristaliza en butano-
na en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 140-
142°C.

10

Ejemplo 4

(3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbarnato de metilo

Si en el procedimiento del ejemplo 2 se sustituye
el clorocarbonato de etilo por clorocarbonato de metilo, se
obtiene (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbarnato de metilo
15 en forma de sólido blanco que funde a 68-69°C.

Ejemplo 5

Alil-3,4,4-trimetoxibencilamina

Si en el procedimiento del Ejemplo 1 se sustituye
20 ye la 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-4-pentenoamida por 2-(3,4,5-
trimetoxifenil)-4-pentenoamida, se obtiene hidrocioruro de
 α -alil-3,4,5-trimetoxibencilamina en forma de aceite de color
amarillo claro; p.e. 117-120°C (0,13 mm); $n_D^{22} = 1,5376$.

Ejemplo 6

(3,4,5-Trimetoxialilbencil)-carbarnato de metilo

25

Si se sustituye, en el procedimiento del Ejemplo
2, la α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina por alil-3,4,5-trime
toxibencilamina y el clorocarbonato de etilo por clorocarbonato
de metilo, se obtiene el deseado (3,4,5-trimetoxialilbencil)-
carbarnato de metilo.

30



Ejemplo 7

N-Metilalil-3,4,5-trimetoxibencilamina

1 Si se sustituye el (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-
carbamato de etilo por (3,4,5-trimetoxialilbencil)-carbamato
5 de metilo en el procedimiento del Ejemplo 3, se obtiene la
N-metilalil-3,4,5-trimetoxibencilamina deseada.

Ejemplo 8

β -Alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina

10 Sobre una suspensión agitada de 6,0 g de hidruro de
litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano se añade gota
a gota una solución de 18,5 g de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-
pent-4-enonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de
reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y después de
enfriar, se descompone cuidadosamente añadiendo gota a gota
15 6 ml de agua, 6 ml de solución de hidróxido sódico al 10 % y
otros 18 ml de agua. Se filtra la mezcla de reacción y la torta
del filtro se lava bien con 200 ml de tetrahidrofurano y des-
pués con 200 ml de éter. Se evapora el disolvente a presión
reducida y el residuo se disuelve en 200 ml de éter y se lava
20 con agua. La capa etérea se extrae con dos porciones de 100
ml de HCl al 10 % y se neutraliza con carbonato sódico sólido.
El aceite que se separa se disuelve en éter, se seca el ex-
tracto etéreo y se elimina el disolvente. Se destila el aceite
residual dando la β -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina deseada
25 en forma de aceite transparente e incoloro que hierve a 127-
130°C (0,1 mm).

Ejemplo 9

(3,4,5-Trimetoxi- β -alilfenetil)-carbamato de etilo

30 Si se sustituye en el procedimiento del Ejemplo 2



1 la α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina por β -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina, se obtiene el (3,4,5-trimetoxi- β -alilfenetil)-carbamato de etilo deseado; p.e. 165-173°C (0,1 mm) $n_D^{25} = 1,5265$.

5

Ejemplo 10

N-Metil- β -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina

Si se sustituye, en el procedimiento del Ejemplo 3, el (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de etilo por (3,4,5-trimetoxi- β -alilfenetil)-carbamato de etilo, se obtiene la N-metil- β -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina deseada; p.e. 126-130°C (0,06 mm); $n_D^{25} = 1,5291$.

10

Ejemplo 11

[β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propil]-carbamato de metilo

15

Si se sustituye, en el procedimiento del Ejemplo 2, la α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina por β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propilamina y el clorocarbonato de etilo por clorocarbonato de metilo, se obtiene el [β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propil]-carbamato de metilo deseado.

20

Ejemplo 12

N-Metil-[β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propil]-amina

25

Si se sustituye, en el procedimiento del Ejemplo 3, el (3,4,5-trimetoxi- γ -alilfenetil)-carbamato de etilo por [β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propil]-carbamato de metilo, se obtiene la N-metil-[β -alil- γ -(3,4,5-trimetoxifenil)-propil]-amina deseada.

Ejemplo 13

N-metil-N-(3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de etilo

30

Si se sustituye en el procedimiento del Ejemplo 2, la α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina por α -alil-N-metil-



1 3,4,5-trimetoxifenetilamina) se obtiene el N-metil-N-(3,4,5-
trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de etilo deseado en
forma de aceite de color amarillo pálido; p.e. 139-141°C a
5 0,04 mm de mercurio; $n_D^{25} = 1,5156$.

Ejemplo 14

2-Alil-N,N-dimetil-3,4,5-trimetoxifenetilamina

Si se sustituye, en el procedimiento del Ejemplo 3
el (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de etilo por
N-metil-N-(3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de
10 etilo, se obtiene la α -alil-N,N-dimetil-3,4,5-trimetoxifene-
tilamina deseada en forma de aceite de color amarillo pálido;
p.e. 111-112°C a 0,04 mm de mercurio; $n_D^{25} = 1,5226$.

En resumen: La Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes

15

REIVINDICACIONES

1.- Un método de preparación de una N-metil- α ó β -
alil-3,4,5-trimetoxifenalquilamina que consiste en reducir
(3,4,5-trimetoxi- α ó β -alilfenalquil)-carbamato de metilo o
etilo con hidruro de litio y aluminio.

20

2.- Un método según la reivindicación 1, en el cual
se obtiene la N-metil- α -alil-3,4,5-trimetoxifenetilamina
por reducción de (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato
de metilo o etilo con hidruro de litio y aluminio.

25

3.- Un método según las reivindicaciones 1 ó 2 en
el cual las sales de adición con ácidos se obtienen haciendo
reaccionar los productos así obtenidos con un ácido mineral
u orgánico farmacológicamente aceptable.

30

4.- Un método según la reivindicación 1 en el cual
el (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenilalquil)-carbamato de metilo o



1 etilo se obtiene haciendo reaccionar una α -alil-3,4,5-trime
toxifenalquilamina y un clorocarbonato de metilo o etilo en
presencia de trietilamina.

5 5.-Un método según la reivindicación 4, en el cual
el (3,4,5-trimetoxi- α -alilfenetil)-carbamato de metil o etilo
se obtiene haciendo reaccionar α -alil-3,4,5-trimetoxifenetil
amina y clorocarbonato de metilo o etilo en presencia de trie
tilamina.

10 6.- Un método según la reivindicación 4, en el que
se obtiene un α -alil-(3,4,5-trimetoxifenil)-alquilamina so
metiendo una 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-alquilenamida a una reac
ción de degradación de Hoffman.

15 7.- Un método según la Reivindicación 6, en el cual
se obtiene α -alil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-etilamina sometien
do 2-(3,4,5-trimetoxibencil)-4-pentenoamida a las condiciones
de la reacción de degradación de HoffmAN.

20 8.- Un método según las reivindicaciones 6 ó 7 en el
cual las sales de adición con acidos se obtienen haciendo
reaccionar los productos así obtenidos con un ácido mineral
u orgánico farmacologicamente aceptables.

25 9.- Un procedimiento para la preparación de nuevas
 β -trimetoxifenilalquilaminas y derivados de las mismas, que
consiste en reducir la correspondiente amida o alilbencilcia
nuro con hidruro de litio y aluminio.

30 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, re
presentado por las siguientes ecuaciones:

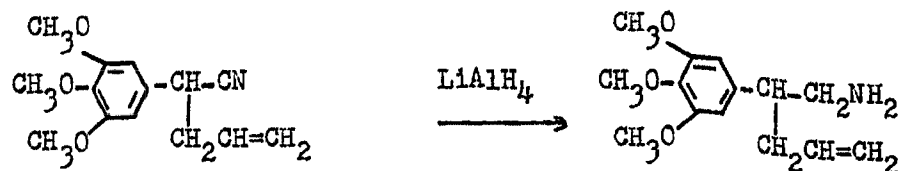


1



y

5



10

11.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
 "UN METODO DE PREPARACION DE UNA N-METIL- α ó β -ALIL- 3,4,5-TRIMETOXIFENALQUILAMINA"

Todo tal y como se representa en la presente memoria que consta de doce páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 27 septiembre 1966

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25

30