



356224

Case 4-2650/GC 148 CIP<sup>+</sup>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE DIARILETILAMINAS"  
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en  
BASILEA (Suiza).

= . =

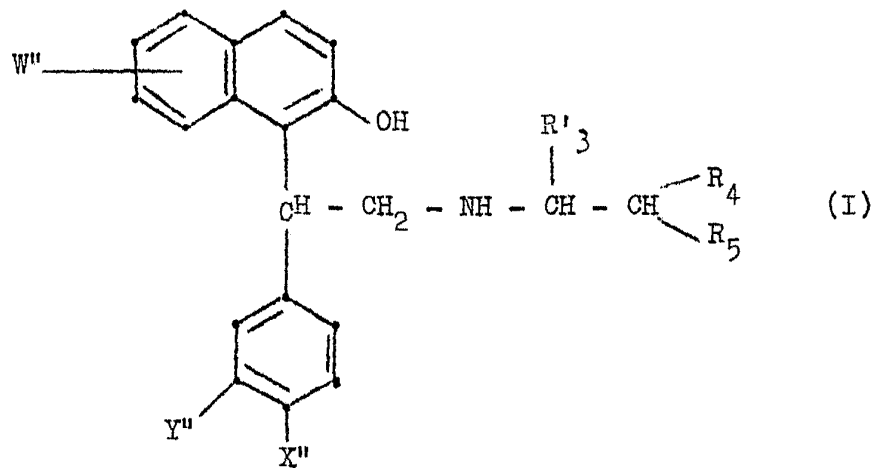
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas diariletilaminas, más particularmente N-[2-fenil-2-(2-hidroxi-1-naftil)] etil-N-aminas substituidas y a sus sales dotadas de valiosas propiedades farmacológicas.

5. Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I



= 2 =



10. donde  $W''$  representa hidrógeno o hidróxilo;  $X''$  e  $Y''$  representan, independientemente, hidrógeno, hidróxilo o alcóxido inferior;  $R'_3$  representa metilo; y  $R_4$  y  $R_5$  representan, independientemente, hidrógeno o metilo,

15. y sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, tienen valiosas propiedades farmacológicas. En particular, estos compuestos de la fórmula I demuestran la facultad de normalizar las irregularidades en el ritmo de los latidos cardíacos y son por lo tanto útiles para producir la normalización de diversos estados arrítmicos. Además,





= 4 =

donde W", X", Y", R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes,

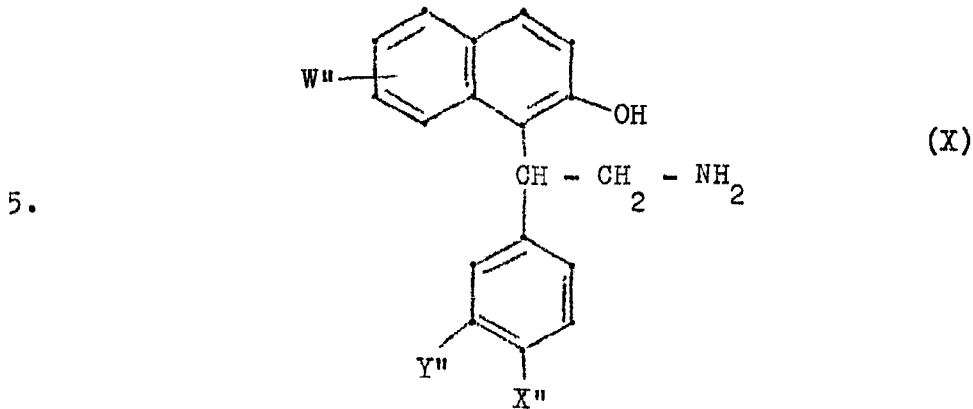
5. con un agente reductor, en un disolvente inerte, y, si se desea, convirtiendo el producto en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

10. Los agentes reductores que se emplean convenientemente para la reducción de las iminas de la fórmula IX son hidrógeno activado catalíticamente o agentes donadores de hidruro. El procedimiento de hidrogenación se efectúa ventajosamente en solución alcohólica inferior (por ejemplo, en metanol, etanol, propanol o isopropanol), con presiones elevadas hasta 50 atmósferas y, si se quiere, a temperaturas elevadas. Este procedimiento es particularmente valioso para la
15. producción de compuestos de la fórmula I en los que X" e Y" representan, independientemente, hidrógeno, hidroxilo o metoxilo, R<sub>3</sub> representa metilo y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno. Además, las iminas de la fórmula IX pueden reducirse por medio de agentes donadores de hidruro (como el diborano o el
20. hidruro de litio-aluminio), en un disolvente etéreo (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano), o por medio de un borohidruro alcalino (como el borohidruro sódico) en un disolvente alcohólico inferior.

25. Las iminas de la fórmula IX pueden prepararse a partir de una amina de la fórmula X

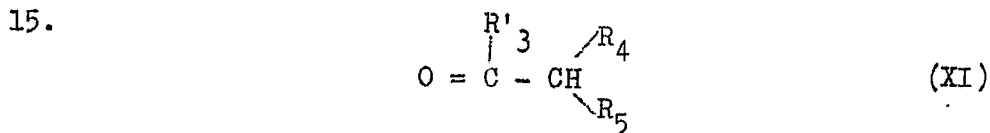


= 5 =



10. en la que W'', X'' e Y'' tienen el significado que se ha definido en la fórmula IX,

por reacción de ella con un compuesto de la fórmula XI



20. en la que R'<sub>3</sub> representa metilo; y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado que se ha definido en la fórmula IX,

en presencia de un ácido fuerte, efectuándose la reacción en un disolvente inerte.

25. Disolventes apropiados son los alcoholes inferiores, como, por ejemplo, los etanoles; y agentes de condensación ácidos apropiados son, por ejemplo, el ácido clorhídrico



= 6 =

co o el ácido p-toluensulfónico. La condensación de las aminas de la fórmula X con los compuestos carbonílicos de la fórmula XI se efectúa ventajosamente a la temperatura de reflujo.

5. Una serie de aminas de partida de la fórmula X son conocidas; otras pueden prepararse, por ejemplo, a partir de beta-naftenos apropiadamente substituidos y alcoholes alfa-aminometilbencílicos, según procedimientos conocidos.
10. Los compuestos de la fórmula I tienen a lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan en formas enantiomórficas ópticamente activas, las cuales se aíslan de las mezclas de reacción como racematos. Estos racematos pueden resolverse por la técnica bien establecida de la formación de sal con un ácido ópticamente activo (como, por ejemplo, el ácido d- o l-tartárico) y cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas así obtenidas. Tanto las formas racémicas como las ópticamente activas de los compuestos de la fórmula I
15. están comprendidos en el ámbito de este invento.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y ácidos or-



- gánicos. Sales de adición de ácido particularmente útiles son las atóxicas y farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico, del ácido metansulfónico, del ácido acético, del ácido láctico, del ácido succínico, del ácido málico, del ácido aconítinico, del ácido ftálico y del ácido tartárico.
- 5.
10. Para los fines de administración, los compuestos de este invento se incorporan a composiciones aptas para la administración oral a los mamíferos, en formas de dosificación unitaria sólidos y líquidas, tales como pastillas, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, elixíres, etc. La expresión "forma unitaria de dosificación" se refiere, en la forma en que aquí se usa, a unidades discretas físicamente aptas como dosificaciones unitarias para los mamíferos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, excipiente o vehículo farmacéutico que se desee.
- 15.
- 20.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar con más detalle los procedimientos para la producción de los



= 8 =

compuestos según este invento, sin limitar, no obstante, el ámbito de él en ningún sentido. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

#### EJEMPLO 1

5. (a) A una solución solución de 0,8 cc de acetona y 2,72 g de clorhidrato de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-etilamina (preparado a partir de la amina libre, de punto de fusión 214-218°) en 50 cc de etanol se añadió una pizca de ácido clorhídrico concentrado. Luego se sometió esta mezcla a reflujo por un hora y se la dejó enfriar.
10. Después de añadir 0,25 cc de ácido clorhídrico, se hidrogenó la mezcla reaccional sobre carbón paladiado, a 20 atmósferas de presión, hasta que se hubo absorbido 0,01 mol de hidrógeno. Se filtró la mezcla reaccional, se separó
15. el catalizador y se añadió al filtrado éter absoluto. Se recogió por filtración el sólido así formado y se le secó sobre pentóxido de fósforo a 100°/2 Torr., lo que dió clorhidrato de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-etilamina, de punto de fusión 246° (descomposición).
- 20.

De manera análoga se obtienen, a partir de las



= 9 =

2,2-diaril-etilaminas correspondientemente substituidas y acetona:

5. (b) el clorhidrato de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-clorofenil)-etilamina, de punto de fusión 222° (descomposición);
- (c) el clorhidrato de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-metoxifenil)-etilamina, de punto de fusión 236° (descomposición);
10. (d) el clorhidrato de N-2-butil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-etilamina, de punto de fusión 229° (descomposición);
- (e) el clorhidrato de N-isopropil-2-(2,8-dihidroxi-1-naftil)-2-fenetilamina, de punto de fusión 238° (descomposición); y
15. (f) el clorhidrato de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-etilamina, de punto de fusión 200° (descomposición lenta).



EJEMPLO 2

5. Clorhidrato dextrógiro y levógiro de N-isopropil-2-(4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-etilamina.

Se convirtió clorhidrato de N-isopropil-2-(4-hidroxifenil)-2-(2-hidroxi-1-naftil)-etilamina en la respectiva base libre, por tratamiento con hidróxido sódico acuoso. La base libre tenía un punto de fusión de 162,5°. Se agitó a la temperatura ambiente una mezcla de base libre dl (22,1 g) y ácido tartárico levógiro (10,4 g) en metanol (1000 cc) hasta obtener una solución. Se filtró la solución y, concentrando el filtrado bajo presión reducida, se obtuvo el l-tartrato de d,l-amina, en forma de un sólido de color canela (35,5 g), [alfa]<sub>D</sub> = -8,9° (c = 0,993 en CH<sub>3</sub>OH). El l-tartrato de d,l-amina (35,4 g) se extrajo con acetona en un extractor caliente y, filtrando los extractos en caliente, se obtuvieron cristales blancos (9,8 g), [alfa]<sub>D</sub> = +58,2° (c = 0,990 en CH<sub>3</sub>OH). Dos recrystalizaciones más en acetona, de la manera que se ha descrito, dieron el l-tartrato de d-amina puro (7,2 g), de punto de fusión 180° (descomposición), [alfa]<sub>D</sub> = +60,3° (c = 1,44 en CH<sub>3</sub>OH). El l-tartrato de d-amina se suspendió en agua y se ajustó el pH de la solución a 4,5 por adición de hidróxido sódico acuoso. Luego se acidificó intensamente la solución por adición de ácido



clorhídrico y se recogió el clorhidrato de d-amina que se separó. La recristalización en etanol/éter dió cristales blancos, de punto de fusión 249°,  $[\alpha]_D = +52,2^\circ$  (c = 1,045 en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

5. (b) Las aguas madres y los residuos de las extracciones fraccionadas y cristalizaciones anteriores están constituidas por tartratos amínicos enriquecidos de l-tartrato de l-amina. Este material se convirtió en la base libre (enriquecida de l-amina) por adición de hidróxido sódico acuoso y luego en el d-tartrato de l-amina enriquecido. 15,8 g de este d-tartrato de l-amina enriquecido, se recristalizaron en acetona en un extractor caliente, tal como se ha descrito antes, hasta obtener el d-tartrato de l-amina puro,  $[\alpha]_D = -60,7^\circ$  (c = 0,961 en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Cinco gramos del d-tartrato de l-amina puro, en 300 cc de agua, se trataron con hidróxido sódico acuoso (22 cc de l-n) y luego con ácido clorhídrico (30 cc de l-n). Con el enfriamiento, la solución depositó el clorhidrato puro de l-amina en forma de plaquitas de color crema (3,4 g) y punto de fusión 250°;  $[\alpha]_D = -53,9^\circ$  (c = 1100 en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).
- 10.
- 15.
- 20.

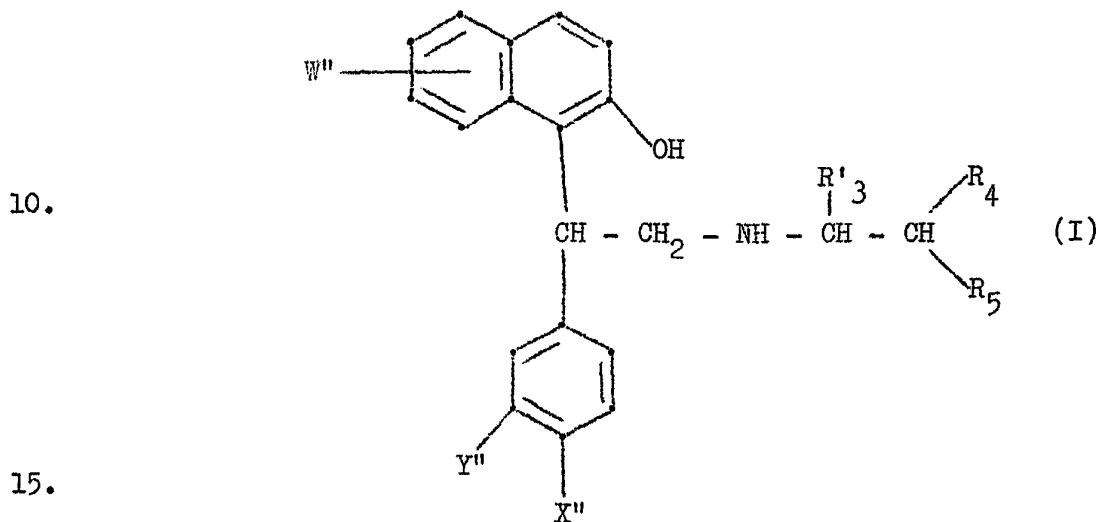


= 12 =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de diarileti-
2. laminas de la fórmula I



- en la que
20. W'' representa hidrógeno o hidróxilo;



X'' e Y'' representan, independientemente, hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo inferior;

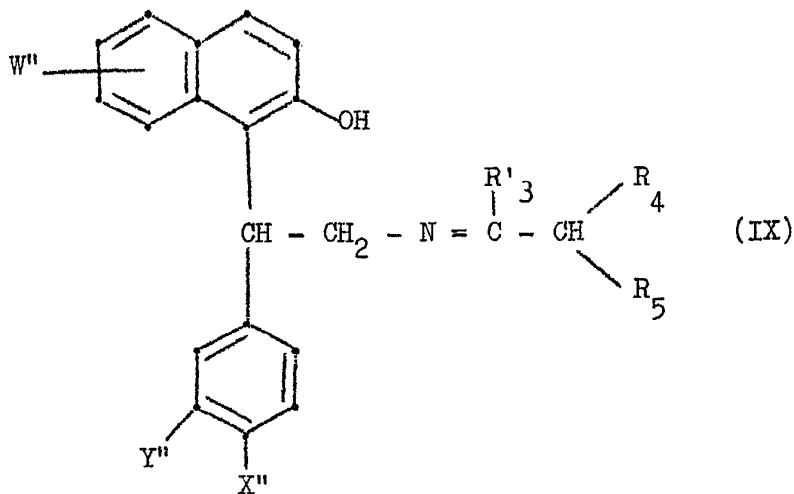
R'<sub>3</sub> representa metilo; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente, hidrógeno o metilo,

5.

y de las sales de adición de ácido respectivas con un ácido inorgánico u orgánico, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula IX

10.



15.

20.

en la que W'', X'', Y'', R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes,



con un agente reductor, en un disolvente inerte, para producir así un compuesto de la fórmula I, y, si se desea, convertirse el producto en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es hidrógeno activado catalíticamente, en un medio ácido.

10. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el catalizador es carbón paladiado y el medio es ácido clorhídrico en etanol.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente reductor es un agente donador de hidruro.

15. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que el agente donador de hidruro es el borano, el diborano o un hidruro complejo de metal.

20. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el hidruro complejo de metal es el hidruro de litio-aluminio y el disolvente es el éster dietílico o el tetrahidrofurano.

7. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que el hidruro complejo de metal



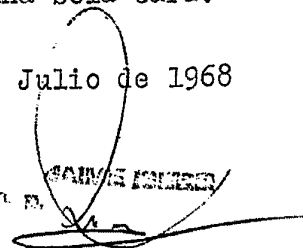
es borohidruro de litio, de potasio o de sodio y el disolvente es metanol o etanol. o una mezcla de ellos con tetrahidrofurano.

5. 8. Procedimiento para la preparación de diaril-  
etilaminas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Julio de 1968

p.a.

  
RAMON RODRIGUEZ