



356228

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

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 sustituidas y a sus sales dotadas de valiosas propiedades farmacológicas.

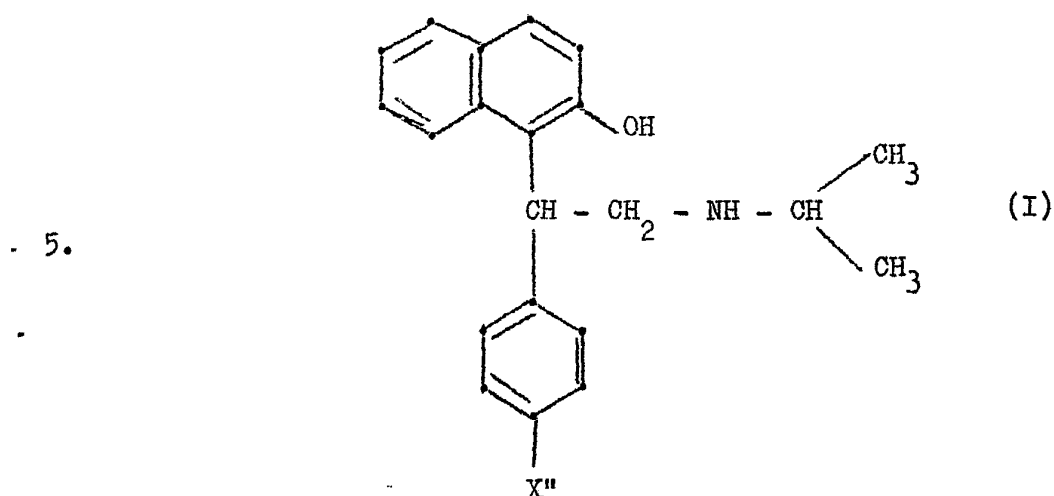
5.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula

I



= 2 =



10. en la que X'' representa hidrógeno, hidroxilo o alcóxilo inferior,
- 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
15. 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, estos compuestos manifiestan también propiedades hipotensoras y anestésicas locales. Las propiedades farmacológicas comprobadas para los compuestos de la fórmula I los señalan como
20. particularmente útiles en el tratamiento de las arritmias primarias, tanto las inducidas por drogas (como, por ejemplo,





= 4 =

ácido capaz de protonizar el grupo hidroxílico en los compuestos de la fórmula XIII es apto para efectuar la condensación, se ha comprobado que es ventajoso emplear el ácido p-toluen-sulfónico como agente de condensación. Asimismo pueden usarse

5. se el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico. Los compuestos de la fórmula I-B en los que X representa el grupo hidroxílico se obtienen en un solo paso de proceso a partir de compuestos de la fórmula XIII en los que X' representa un grupo alcoiloxilico inferior, el cual sirve de grupo protector conveniente, porque dicho grupo alcoiloxilico se convierte en el grupo hidroxílico durante el proceso.
- 10.

Ejemplos de ácidos alcanoicos inferiores son el ácido acético, el propiónico y el butírico; los grupos alcoiloxilicos inferiores están representados por el grupo acetoxílico y el propionoxílico, prefiriéndose el grupo acetoxílico.

- 15.

Este procedimiento es particularmente útil para la producción de compuestos de la fórmula I en los que X es hidroxilo.

20. Los compuestos de partida de la fórmula XIII son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos según procedimientos descritos en la literatura.

Los compuestos de la fórmula I tienen a lo menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto se presentan

25. en formas enantiomórficas ópticamente activas, las cuales se



= 5 =

aislan 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 están comprendidos en el ámbito de este invento.

- Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.
10. 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,
15. del ácido acético, del ácido láctico, del ácido succínico, del ácido málico, del ácido aconítico, del ácido ftálico y del ácido tartárico.

- 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
- 20.



= 6 =

- 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.
- 5.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar con más detalle los procedimientos para la producción de los compuestos según este invento, sin limitar, no obstante, el ámbito de él en ningún sentido. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.

10.

#### EJEMPLO 1

- (a) Se calentó en baño de vapor, durante 2 horas, una mezcla de 5 g de oxalato de N-isopropil-2-(4-acetoxifenil)-2-hidroxietilamina, 8,7 g de beta-naftol y 3,4 g de ácido p-toluensulfónico en 10 cc de ácido acético. Después de eliminar el ácido acético a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se le lavó con éter. Se hizo básica la porción acuosa con amoníaco acuoso y luego se la extrajo con éter. Los extractos etéreos se lavaron bien con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El sólido residual se disolvió en etanol y se trató con cloruro de hidrógeno etanólico. Luego se clarificó la solución con carbón, se la filtró y se la diluyó con éter
- 15.
- 20.



= 7 =

hasta el punto de enturbiamiento. El almacenamiento a  $-25^{\circ}$  dio clorhidrato de N-isopropil-2-(2-hidroxi-1-naftil)-2-(4-hidroxifenil)-etilamina, de punto de fusión  $246^{\circ}$  (descomposición), idéntico al material que se ha descrito en el

5. Ejemplo 1.

El material de partida se preparó así:

(b) Se añadieron 28 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% a una solución, enfriada, de 10 g de p-acetoxibenzaldehído y 11 g de nitrometano en 50 cc de etanol, procediendo con tal rapidez que la temperatura de la reacción no excediera de  $0^{\circ}$ . Una vez terminada la adición, se agregaron 236 cc de ácido acético acuoso al 2% y se mantuvo la mezcla reaccional a  $0^{\circ}$  por 4 horas. Se extrajo con éter la mezcla reaccional y estos extractos etéreos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, lo que dió 2-(4-acetoxifenil)-2-hidroxinitroetano en forma de un aceite denso.

(c) Una solución de 12,5 g del 2-(4-acetoxifenil)-2-hidroxinitroetano en 450 cc de acetona que contenían carbón paladiado al 5% se sacudió bajo hidrógeno a 61,5 atmósferas de presión y a la temperatura ambiente, por 49 horas. Luego se filtró la mezcla reaccional y se añadieron al filtrado 5 g de ácido oxálico. La solución resultante se concentró bajo presión reducida, mientras se mantenía la temperatura por debajo de  $38^{\circ}$ , con lo que se obtuvo oxalato de N-isopro-



= 8 =

pil-2-(4-acetoxifenil)-2-hidroxietilamina en forma de un sólido blanco, de punto de fusión 212-214°.

#### EJEMPLO 2

#### 5. Clorhidrato dextrogiro 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),
10.  $[\alpha]_D = -8,9$  (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),  $[\alpha]_D = +58,2^\circ$  (c = 0,990 en CH<sub>3</sub>OH). Dos recristalizaciones más en acetona, de la
15. manera que se ha descrito, dieron el l-tartrato de d-amina puro (7,2 g), de punto de fusión 180° (descomposición),  $[\alpha]_D = +60,3^\circ$  (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 solu-
- 20.



ción 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 dio cristales blancos, de punto de fusión 249°,  $[\alpha]_D = +52,2^\circ$  (c = 1,045 en CH<sub>3</sub>OH).

- (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 CH<sub>3</sub>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 CH<sub>3</sub>OH).

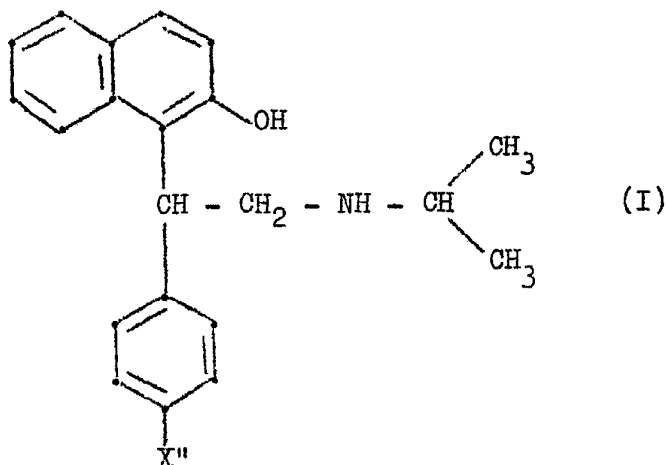


N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la producción de diariletilaminas de la fórmula I

5.



10.

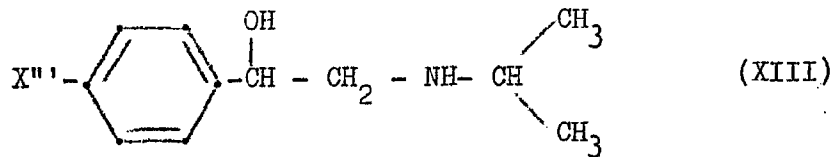
en la que

15. X'' representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxilo inferior,

y de sus sales de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, caracterizado por condensarse beta-nafteno con un compuesto de la fórmula XIII




= 11 =



5. en la que
- X'' representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alcanoiloxilo inferior,
- en un disolvente inerte y en presencia de un agente de condensación ácido, para producir así un compuesto de la fórmula I-B, y, si se desea, convertirse el producto en una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico.
- 10.
2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el agente de condensación ácido es el ácido p-toluensulfónico y el disolvente es el ácido acético.
- 15.
3. Procedimiento para la producción de diariletilaminas.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 de Julio de 1968

P.A.

  
Firmado JOSÉ RODRÍGUEZ