



373999

Case 4-2941/GC 342 DIV. I

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	AGI
SUBCLASE	C K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE FENILETILAMINAS ORTO+SUBSTITUIDAS" a favor de la firma J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

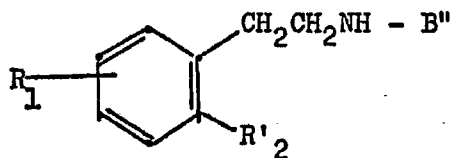
Este invento se refiere a fenetilaminas sustituidas en orto, más particularmente a derivados de la 2-hidroxi-fenetilamina, que tienen propiedades farmacológicas útiles, a procedimientos para su preparación y a composiciones que contienen estos compuestos como ingrediente activo.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de la fórmula I-c

POOR
QUALITY



373099



(I-c)

5. donde
- R_1 representa hidrógeno, hidroxilo, cloro o alquilo inferior o alcoxilo inferior que comprenden 4 átomos de carbono a lo sumo;
- R'_2 representa hidróxilo o metoxilo; y
10. B'' representa alquilo o isoalquilo (cada uno con 3 a 8 átomos de carbono, inclusive) o cicloalquilo (con 5 a 8 átomos de carbono, inclusive), y sus sales de adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas. Las pruebas de laboratorio en
15. los animales de sangre caliente han demostrado que los compuestos de la fórmula I-c, y en particular sus sales de adición de ácido compatibles fisiológicamente, son capaces de disminuir la presión sanguínea. Esto indica que dichos compuestos y dichas sales son útiles como
20. agentes hipotensores, por ejemplo en la hipertensión.

Las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxilo

373099



- inferior" definen grupos alquílicos y alcoxílicos que comprenden de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Representantes de los grupos alquílicos inferiores son, pues, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
5. butilo secundario y butilo terciario. Se prefieren metilo y etilo. Ejemplos de grupos alcoxílicos inferiores son los grupos de metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y butoxilo. La expresión "alquilo" define un radical hidrocarburo alifático saturado, sin ramificar, que comprende de 3 a 8
10. átomos de carbono inclusive y que está ligado al átomo de nitrógeno por el átomo primero, segundo o tercero respectivo. Representantes de tales grupos alquílicos son los grupos de 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo y 1-, 2- y 3-pentilo, -hexilo, -heptilo y -octilo. "Isoalquilo" define un radical
15. hidrocarburo saturado, ramificado terminalmente, de la fórmula $-(CH_2)_n-CH(CH_3)_2$ (donde n es igual a 0 o a un número entero por valor de 1 a 5, inclusive). Grupos isoalquílicos de esta índole son isopropilo, isobutilo, isopentilo (3-metilbutilo), isohexilo (4-metilpentilo), isoheptilo (5-
20. -metilhexilo) e isooctilo (6-metilheptilo). Grupos cicloalquílicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- Una serie de fenetilaminas substituidas en orto, primarias, secundarias y terciarias, son ya conocidas. No
25. se ha informado de actividad hipotensora para ninguno de



373999

estos compuestos. Así, la conocida 2-hidroxifenetilamina y sus derivados N-metílicos y N,N-dimetílicos aumentan la presión de la sangre lo mismo que hacen gran número de otras fenetilaminas, conocidas como aminas simpaticomiméticas. Se ha sintetizado y ensayado el compuesto, desconocido hasta ahora, N-etil-2-hidroxifenetilamina; también él demuestra actividad presora.

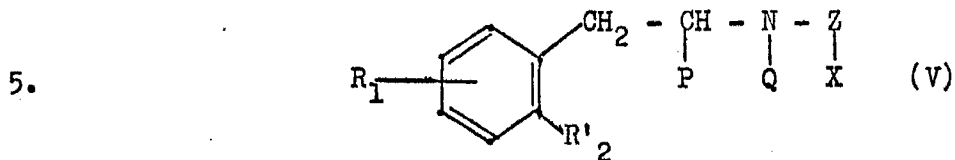
- Se han descrito fenetilaminas orto-substituidas estructuralmente afines; por ejemplo, por Horii e Inoi, 10. Yakugaku Zasshi 77, 1095-1100 (1957), y en la memoria de la patente norteamericana Nº 2.525.674, informes que revelan aminas secundarias derivadas de la alfa-metil-beta-(2-metoxifenil)etilamina, y en la memoria de la patente japonesa Nº 3572/61, que revela derivados semejantes de la 15. beta-metil-beta-(2-metoxifenil)etilamina. Aunque se ha informado de actividad biológica para una serie de estos compuestos, ninguno de ellos se ha descrito como provisto de propiedad hipotensora. Así, el alfa-(2-metoxifenil)-beta-metilaminopropano es conocido como agente terapéutico 20. útil, que, sin embargo, esta contraindicado en la hipertensión; véase Merck-Index, 7ª edición (1960), pág. 669.

Es por lo tanto objeto de este invento proporcionar nuevos derivados de 2-hidroxi- y 2-metoxi-fenetilamina con una propiedad inesperada y útil, a saber, actividad 25. reductora de la presión de la sangre en los animales de sangre caliente.



373999

Los compuestos de la fórmula I-c pueden prepararse por un procedimiento que comprende la reducción de un compuesto de la fórmula V



donde

- P y Q tomados juntos, representan un enlace,
 X es hidrógeno y
10. -Z-X es alquilo, isoalquilo o cicloalquilo;
 o bien Q y X tomados juntos, representan un enlace,
 P es hidrógeno y
 Z es alquilideno, isoalquilideno o cicloalquilideno; mientras que
15. R_1 y R'_2 tienen el significado que se le ha atribuido, antes, con hidrógeno activado o un hidruro metálico complejo; hidrólisis, si se desea, de un producto que comprenda grupos alcoxílicos inferiores, para convertirlo en el respectivo derivado hidroxílico; y conversión, si se desea, del producto en una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico.
- 20.

Algunas de las expresiones utilizadas en las definiciones anteriores se han definido ya; además, las expresiones "alquilideno" e "isoalquilideno" definen



373999

grupos 1,1-alquilénicos correspondientes a "alquilo" e "isoalquilo", y "cicloalquilideno", es 1,1-cicloalquileno correspondiente a "cicloalquilo".

- El procedimiento se lleva a cabo de preferencia
5. en fase líquida, si se quiere en presencia de un disolvente inerte, como un alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, o propanol). Cuando para la reducción se utiliza hidrógeno, se le activa catalíticamente con un catalizador metálico en el que el metal pertenece al grupo del paladio
 10. o el platino. Catalizadores idóneos son, por ejemplo, el platino sobre carbón o el carbón paladiado. Es ventajoso actuar bajo presión hasta 100 atmósferas y a temperaturas que abarquen desde 20° hasta 100°C. El producto se aísla de la mezcla reaccional por técnicas convencionales,
 15. de ordinario en forma de una sal (como el clorhidrato).

Quando se usa un hidruro metálico complejo, se trata una solución alcohólica inferior del compuesto de la fórmula V con borohidruro sódico, por ejemplo, y el producto se aísla de la manera convencional.

20. Los compuestos de partida de la fórmula V se preparan mezclando un aldehído fenilacético, substituido en el anillo fenílico según los ingredientes de R_1 y R'_2 , con una amina H_2N-B'' (donde B'' tiene el significado que se le ha atribuido en la fórmula I-c); o mezclando una fenetil-
25. amina, substituida en el anillo fenílico según los sig-



373999

nificados de R_1 y R'_2 , con una 2- o 3-alcanona o una cicloalcaona correspondiente a "alquilo" y "cicloalquilo" tal como se definen para el substituyente B" en la fórmula I-c, si se quiere en solución. Estos compuestos de partida de ordinario no se aislan en substancia, sino que se someten inmediatamente a la reducción definida antes.

5.

Los aldehidos fenilacéticos necesarios y las fenetilaminas necesarias son o bien materias conocidas o pueden prepararse a partir de productos químicos conocidos, según los procedimientos convencionales.

10.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar con mayor detalle como se realiza el procedimiento de acuerdo con el invento y no deben entenderse como limitativos de éste. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

15.

EJEMPLO 1

Heptanoato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

Se trata una solución de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina (10,0 g) en etanol con un equivalente de hidróxido sódico acuoso. Se concentra hasta sequedad la mezcla resultante y se extrae el residuo con isopropanol. Concentrando los extractos bajo presión reducida, se obtiene la base libres,

20.

Una solución de esta base libre en metanol se



373999

trata con ácido heptanoico (6,6 g) y la solución resultante se concentra para obtener un aceite pesado, que cristaliza despacio. Dos recristalizaciones en éter dan la sal en forma de cristales blancos, de punto de fusión 93,5-95,5°.

5. EJEMPLO 2

Clorhidrato de N-isopropil-2,3-dihidroxifenetilamina

- Se calienta a 160° durante 3 horas, en tubo cerrado, una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-3-metoxifenetilamina (1 g) en ácido clorhídrico acuoso concentrado (30 cc). Concentrando bajo presión reducida la solución resultante, se obtiene el producto, que se recristaliza en metanol/éter; punto de fusión, 145°.
- 10.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

- (a) Se calienta a 160° durante 3 horas, en tubo cerrado, una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-^{de}fenetilamina (0,8 g) y ácido clorhídrico concentrado (30 cc). La solución límpida que resulta se concentra bajo presión reducida, lo que da un sólido, que, recristalizado en metanol/éter, proporciona el producto en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 168-169° (descomposición), idéntico en todos los aspectos al compuesto preparado según el Ejemplo 3.
- 15.
- 20.



373999

- De manera semejante se obtienen, a partir de:
- clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-clorofenilamina,
clorhidrato de N-isopropil-2,6-dimetoxifenetilamina,
clorhidrato de N-isopropil-2-metoxi-5-metilfenetilamina y
5. clorhidrato de N-n-butil-2-metoxi-5-clorofenilamina,
los productos siguientes:
- (b) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 199° (descomposición),
(c) clorhidrato de N-isopropil-2,6-dihidroxifenetilamina, de punto de fusión 144° (descomposición)
10. (d) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxi-5-metilfenetilamina, de punto de fusión 162° (descomposición)
y
(e) clorhidrato de N-n-butil-2-hidroxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 131-132°.
- 15.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina

- Se calienta a 70°C y bajo 90 atmósferas de hidrógeno una mezcla de 2-hidroxifenetilamina (4,0 g), carbón
20. paladiado al 10% y acetona (175 cc), durante 18 horas. Se filtra la solución resultante y se la concentra bajo presión reducida hasta obtener un aceite. Se disuelve este aceite en un poco de metanol, se trata la solución con cloruro de

= 10 =

373999



hidrógeno etanólico y se diluye con éter anhidro, lo que da el clorhidrato amínico, que se recristaliza en metanol/éter; punto de fusión, 167-171°C.

EJEMPLO 5

5. N-isopropil-2-hidroxi-3-clorofenetilamina

Se calienta a 60^o, bajo 100 atmósferas de hidrógeno y por 8.1/2 horas una mezcla de 2-hidroxi-3-clorofenetilamina (3,1 g), acetona (225 cc) y carbón paladiado al 10% (0,5 g). La mezcla reaccional, después de filtrada, se concentra bajo presión reducida, lo que da la amina deseada, de punto de fusión 130-165°C (descomposición).

Se obtienen mejores resultados utilizando como catalizador carbón platinado.

El material de partida necesario puede obtenerse por el procedimiento siguiente:

Se calienta a 160°C y bajo nitrógeno, en una autoclave y durante 22 horas, una mezcla de o-clorofenol (65,3 g) y 2-metoxi-1,3-butadieno (46,9 g) en benceno anhidro (450 cc). Luego se diluye la mezcla con éter (1100 cc) y se lava con hidróxido sódico acuoso al 6% (2 x 450 cc) la solución resultante. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se concentra la solución



373999

etérea hasta obtener un aceite amarillo, el cual se destila en vacío. Se recoge la fracción que pasa a 65-72°C/0,3 Torr (36,9 g) y se la redestila a 72-75°C/0,15 Torr, lo que da 29,5 g de 2-metoxi-2-metil-8-clorocromano.

5. Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de 2-metoxi-2-metil-8-clorocromano (29,5 g) en éter (220 cc) y ácido clorhídrico acuoso 2-n (295 cc) hasta que los espectros infrarrojos indican que la hidrólisis es completa (18 horas). Se separa la capa etérea, se la lava rápidamente con solución de bicarbonato sódico al 10% y luego con agua, y después de secar sobre sulfato sódico, se concentra la solución, lo que da metil-o-hidroxi-m-clorofenetil-cetona en forma de un aceite.
- 10.

- A una solución de la metil-o-hidroxi-m-clorofenetil-cetona (10 g) en etanol absoluto (50 cc) se añade piridina anhidra (50 cc). Luego se agrega clorhidrato de hidroxilamina (10 g) a la mezcla agitada, que a continuación se somete a reflujo por 3 horas. Luego se la concentra bajo presión reducida y se lava el residuo con agua para
20. eliminar el clorhidrato de piridina. Los cristales blancos recogidos se secan en vacío sobre pentóxido de fósforo y se obtienen metil-o-hidroxi-m-clorofenetil-cetoxima, de punto de fusión 102-111°C.

- Una mezcla de la metil-o-hidroxi-m-clorofenetil-
25. -cetoxima (13,4 g) y ácido polifosfórico (436 g) se mantiene

373999



a 140°C por $\frac{1}{2}$ hora. Luego se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade despacio hidróxido amónico concentrado (670 cc) en agua (500 cc). Se extrae la mezcla con cloroformo, se combinan los extractos clorofórmicos, se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico. La evaporación del cloroformo bajo presión reducida da N-2-hidroxi-3-clorofenetilacetamida, de punto de fusión 131-145°C.

- 5.
- Se somete a reflujo por una noche una mezcla de la N-2-hidroxi-3-clorofenetilacetamida (6,7 g) y ácido clorhídrico concentrado (300 cc), La mezcla enfriada se basifica (pH 10 a 11) con amoníaco acuoso y se extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos y se secan sobre sulfato magnésico. La evaporación del éter bajo presión reducida da el producto bruto, que, recristalizado en isopropanol, proporciona 2-hidroxi-3-clorofenetilamina, de punto de fusión 162°C (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de N-ciclopentil-, N-ciclooctil- y N-secubutyl-2-hidroxifenetilamina

20. Utilizando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23 se obtienen, a partir de 2-hidroxifenetilamina (5 g) y ciclopentanona (20 cc) o ciclooctanona

373099



(20 cc) en etanol (100 cc) o 2-butanona (80 cc), los productos siguientes:

- (a) clorhidrato de N-ciclopentil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 201° (descomposición),
- 5. (b) clorhidrato de N-ciclooctil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 132-137° (descomposición), y
- (c) clorhidrato de N-2-butil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 149° (descomposición).

10. EJEMPLO 7

Clorhidrato de N-n-propil-2-hidroxifenetilamina

- (a) Se calentó a 65° bajo 95 atmósferas de hidrógeno una mezcla de aldehído 2-hidroxifenilacético (10 g), carbón paladiado al 10% y n-propilamina (50 cc), durante 18 horas.
- 15. Se separó el catalizador por filtración y la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El aceite residual, recogido en metanol, se calentó con cloruro de hidrógeno etanólico y luego se diluyó la solución con éter. El sólido resultante, recristalizado en metanol/éter, dio el
- 20. clorhidrato de la amina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 187° (descomposición).

Utilizando en el procedimiento anterior n-octilamina, isopropilamina o ciclooctilamina en lugar de la n-propilamina, se obtienen:

= 14 =
373000



- (b) clorhidrato de N-n-octil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 108-109º,
- (c) clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 166-168º (descomposición), y
- 5. (d) clorhidrato de N-ciclooctil-2-hidroxifenetilamina, de punto de fusión 130-136º (descomposición).

EJEMPLO 2

Clorhidrato de N-isopropil-2,3-dimetoxifenetilamina

- 10. (a) Se calentó a 75º bajo 90 atmósferas de hidrógeno una mezcla de aldehído 2,3-dimetoxifenilacético (5,0 g), carbón paladiado al 10% e isopropilamina (50 cc), durante 18 horas. Después de separar el catalizador y de evaporar los disolventes bajo presión reducida, se recogió el residuo en metanol, se añadió cloruro de hidrógeno etanólico y se
- 15. diluyó la solución con éter. La recristalización del precipitado dio el clorhidrato de amina, con punto de fusión de 121º (descomposición).

Si en el procedimiento anterior se usa aldehído 2,5-dimetoxifenilacético en vez del derivado 2,3-dimetoxilico, se obtiene:

- 20. (b) clorhidrato de N-isopropil-2,5-dimetoxifenetilamina, de punto de fusión 138º (descomposición).
- (c) Los productos anteriores se obtienen también reduciendo con borohidruro sódico las iminas intermeditarias.



373999

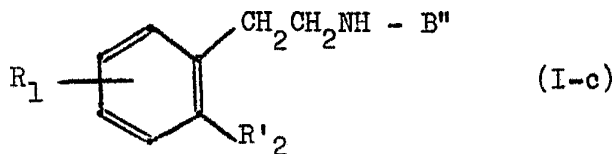
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las sales derivadas de una amina de la fórmula I y los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metansulfónico, acético, 5. láctico, succínico, málico, maleico, aconítico, ftálico, tartárico, embónico, enántico, etc. Se prefiere el uso de las sales de clorhidrato; a partir de ellas, o de las bases libres, pueden prepararse por los métodos convencionales otras sales aceptables farmacéuticamente.



N^o 373999

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 849.135 del 11.8.69 y 862.532 del 30.9.69.

5. 1. Procedimiento para la producción de fenil-etilaminas orto-substituidas de la fórmula I-c



donde

R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, cloro o alquilo inferior o alcóxido inferior que comprenden a lo sumo 4 átomos de carbono,

15. R'₂ representa hidroxilo o metóxido y

B'' representa alquilo o isoalquilo, de los que cada uno comprende de 3 a 8 átomos de carbono, inclusive, o cicloalquilo que comprende de 5 a 8 átomos de carbono, inclusive,

373999



5. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado en que el catalizador comprende un metal del grupo del paladio o platino y el procedimiento se lleva a cabo en un intervalo de presión de 1 a 100 atmósferas y un intervalo de temperatura de 20°C a 90°C.
4. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por el uso de un compuesto de la fórmula V en el que X es hidrógeno.
10. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por el uso de un compuesto de la fórmula V en el que P es hidrógeno.
6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse un hidruro metálico complejo.
15. 7. Procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que el hidruro metálico complejo es el borohidruro sódico.
20. 8. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por someterse a escisión de éter un producto que comprende grupos de alcoxilo inferior y/o metoxilo.
9. Procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado en que el grupo de alcoxilo inferior

373999



es metoxilo y la escisión de éter se efectua por medio de hidrólisis ácida.

10. Procedimiento para la producción de feniletilaminas orto-substituidas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1969


P. P. J. J. ME ICHEN

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ