



374000

RECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE C-07 R-61  
SUBCLASE e h

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

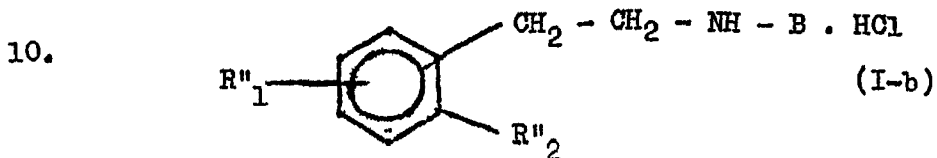
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE FENILETILAMINAS ORTO-SUBSTITUIDAS", a favor de la firma J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a fenetilaminas substituidas en orto, más particularmente a derivados de la 2-hidroxifenetilamina, 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-b



374000



donde

- R<sub>1</sub> representa hidrógeno, cloro o alcoxilo inferior y alquilo inferior que comprende a lo sumo 4 átomos de carbono;
5. R<sub>2</sub> representa acetoxilo o propionoxilo; y  
B representa alquilo, iscalquilo o cicloalquilo, cada uno con 3 a 8 átomos de carbono, inclusive; o el grupo -OR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, en el que cada uno de los símbolos R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan metilo o etilo,
10. tienen valiosas propiedades farmacológicas. Las pruebas de laboratorio en los animales de sangre caliente han demostrado que los compuestos de la fórmula I-b, y en particular sus sales de adición de ácido compatibles fisiológicamente, son capaces de disminuir la presión sanguínea.
15. Esto indica que dichos compuestos y dichas sales son útiles como agentes hipotensores, por ejemplo en la hipertensión.
- Las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxilo inferior" definen grupos alquílicos y alcoxílicos que comprenden de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Representantes de los grupos alquílicos son, pues, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 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 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. "Iso
- 20.
- 25.
- 30.

374000



- alquilo" define un radical 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
5. isopropilo, isobutilo, isopentilo (3-metilbutilo), isohexilo (4-metilpentilo), isoheptilo (5-metilhexilo) e isooc~~o~~tilo (6-metilheptilo). Grupos cicloalquílicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
  10. Una serie de fenetilaminas substituidas en orto, primarias, secundarias y terciarias, son ya conocidas. No se ha informado de actividad hipotensora para ninguno de estos compuestos. Así, la conocida 2-hidroxi~~fen~~etilamina y sus derivados N-metílicos y N,N-dimetílicos aumentan la
  15. 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-hidroxi~~fen~~etilamina; también él demuestra actividad presora.
  20. Se han descrito fenetilaminas orto-substituidas estructuralmente afines; por ejemplo, por Horii e Inoi, *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 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
  25. de propiedad hipotensora. Así, el alfa-(2-metoxifenil)-be
  - 30.

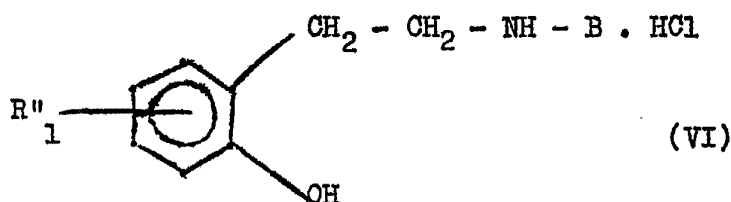


374000

ta-metilaminopropano es conocido como agente terapéutico útil, que, sin embargo, está contraindicado en la hipertensión; véase Merk-Index, 7ª edición (1960), pág. 669.

5. 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 reductora de la presión de la sangre en los animales de sangre caliente.

10. Las sales estereas de la fórmula I-b y las bases libres respectivas se preparan por alcanoilación de un compuesto de la fórmula VI



15.

donde

R''<sub>1</sub> y B tienen el significado que ya se ha expuesto antes,

20. con cloruro de acetilo o de propionilo, si se quiere en presencia del respectivo anhídrido de ácido.

La alcanoilación se lleva a cabo por tratamiento de una sal de la fórmula VI con el cloruro de ácido, si se quiere en presencia del respectivo anhídrido de ácido, a temperaturas que abarcan desde la del ambiente hasta 120°.

25. El producto se aísla por separación en vacío de los componentes volátiles de la mezcla reaccional y cristalización del residuo resultante en un alcohol inferior (como metanol o etanol), si se quiere diluido con un éter dialquílico inferior (como el éter dietílico), o en una alcanona inferior (como la acetona).

30.

374000



- Los compuestos de partida de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, mediante reducción de una 2-hidroxi-fenil-acetamida substituida, de acuerdo con las significaciones de R<sub>1</sub> y B por medio de procedimientos conocidos, por ejemplo, con diborano o un hidruro metálico complejo. La preparación de los compuestos de la fórmula VI se describe en mayor detalle en nuestra solicitud correspondiente de patente española de invención nº 373.998.
- 5.

- 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 limitativo de éste. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 10.

EJEMPLO 1.-

15. (a) - Clorhidrato de N-isopropil-2-acetoxifenetilamina.-  
Se mantiene a la temperatura ambiente por 72 horas una mezcla de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina (1,0 g) y cloruro de acetilo (10 cc). Se concentra bajo presión reducida la solución resultante y, eliminando por codestilación con benceno los últimos vestigios de cloruro de acetilo, se obtiene un sólido blanco, de punto de fusión 136,5-138°. La recristalización en acetona da el éster analíticamente puro, de punto de fusión 138-140°.
20. (b) - De manera análoga se obtiene, a partir de cloruro de propionilo y N-isopropil-2-hidroxifenetilamina, el producto clorhidrato de N-isopropil-2-propionoxifenetilamina, de punto de fusión 129,5-132°.

Del mismo modo se obtiene, con el uso de la 2-hidroxifenetilamina adecuada, los compuestos siguientes :

- (c) - clorhidrato de N-ciclooctil-2-acetoxifenetilamina,

374000



de punto de fusión 102-104°.

(d) - clorhidrato de N-ciclopentil-2-acetoxifenetilamina, de punto de fusión 141°.

5. (e) - clorhidrato de N-isopropil-2-acetoxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 196-197°, y

(f) - clorhidrato de N-n-butil-2-acetoxi-5-clorofenetilamina, de punto de fusión 159-160,5°.

EJEMPLO 2.-

Clorhidrato de N-isopropil-2-acetosifenetilamina

10. Se calienta a 100° por 22 horas una solución de clorhidrato de N-isopropil-2-hidroxifenetilamina (10,0 g), cloruro de acetilo (25 cc) y anhídrido acético (25 cc). La mezcla reaccional, una vez enfriada, se concentra bajo presión reducida y se disuelve el residuo en un poco de metanol.

15. La solución resultante se diluye con éter y la dilución se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso, seco, hasta que empieza a formarse un aceite insoluble. Se guarda entonces la mezcla a 0° y con ello el aceite cristaliza.

20. La ulterior dilución con éter da el cloruro del éster, de punto de fusión 138,5° (descomposición).

25. 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, láctico, succínico, málico, maléico, 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.

30.



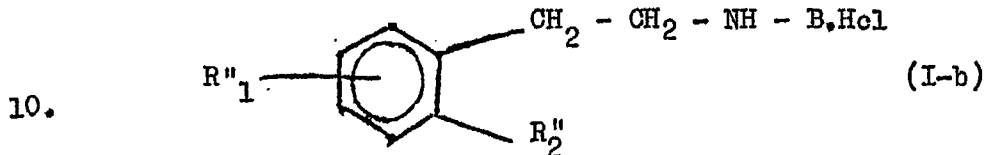
374000

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 786.806 del 29.11.68.

5.

1.- Procedimiento para la producción de fenil-etilaminas orto-substituidas, de la fórmula

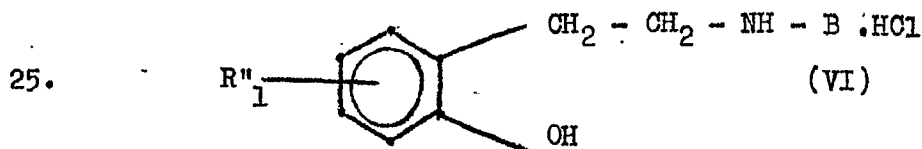


donde

15.  $R''_1$  representa hidrógeno, cloro, alcoxilo inferior, alquilo inferior o alcanoiloxilo inferior que comprenden a lo sumo 4 átomos de carbono,

$R''_2$  representa acetoxilo o propionoxilo y

20. B representa alquilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales comprende de 3 a 8 átomos de carbono inclusive, o el grupo  $-CR_3R_4R_5$  (donde cada uno de los símbolos  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representa metilo o etilo), caracterizado por la alcanoilación de un compuesto de la fórmula VI



donde

30.  $R''_1$  y B tienen el mismo significado que antes, con un cloruro de alcanoil inferior, si se quiere en presencia del respectivo anhídrido al -



374000

cancelo inferior.

2.- Procedimiento para la producción de feniletila  
minas orto-sustituídas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memo-  
ria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 NOV. 1969

P.a.

~~P. B.~~ JAIME ISERN  
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

MLA.