

388051

26



| |
|-----------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE <u>C07</u> <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u> |

P A T E N T E

D E

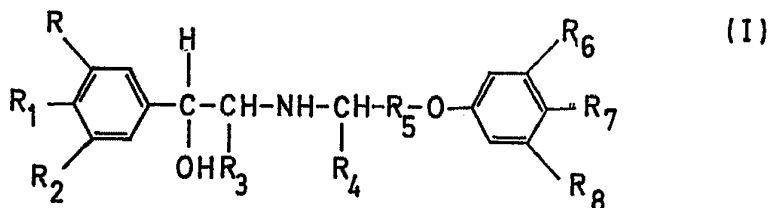
I N V E N C I O N

a favor de INSTITUTO LUSO-FÁRMACO S.A.R.L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua de Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AMINAS SUSTITUIDAS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, del grupo de la efedrina, de fórmula general:



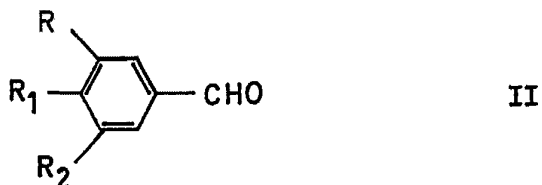
5. en la cual R, R₁, R₂, R₆, R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o metoxi; R₃ representa un átomo



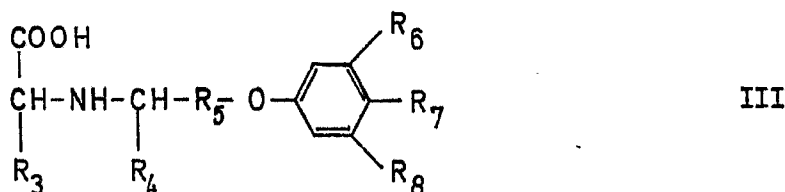
mo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o fenilo; R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo y R₅ representa un grupo metileno u etileno.

El procedimiento de la presente invención consiste

5. te en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la cual R, R₁ y R₂ tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula general:



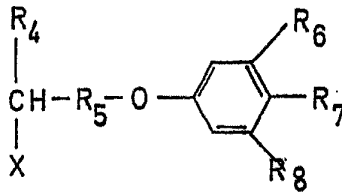
en la cual R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen los significados definidos antes, y en descarboxilar el producto resultante, para obtener el producto deseado, de fórmula general I.

10.

Los compuestos iniciales de fórmula general III son obtenidos por los procesos clásicos, a partir de un ácido aminado de fórmula general:



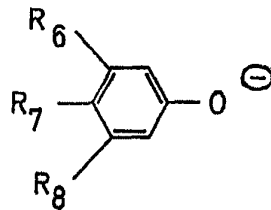
en la cual R₃ tiene el significado definido antes, y de un compuesto de fórmula general:



V

en la cual R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 tienen los significados definidos antes, y X representa un átomo de halógeno (cloro, bromo o yodo) o un grupo aciloxi, por ejemplo tosiloxi, trifluoro-acetiloxi, belzoiloxi o nitrobenzoiloxi.

5. Los compuestos de fórmula general V son preparados, de preferencia, haciendo reaccionar el fenóxido correspondiente, de fórmula general:

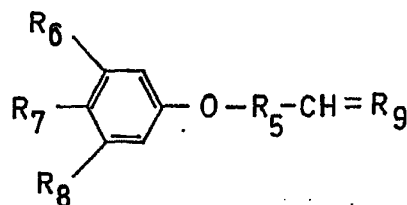


VI

en la cual R_6 , R_7 y R_8 tienen los significados indicados anteriormente con un compuesto de fórmula general:

10. $X - R_5 - CH = R_9$

en la cual R_5 y X tienen los significados indicados antes y R_9 representa un grupo metileno o etilideno, formándose un compuesto de fórmula general:



VIII

388051



2071

en la cual R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 tienen los significados indicados anteriormente, el cual es halogenado posteriormente con HBr, HCl o HI.

5. Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención son utilizados como agentes vasodilatadores con escasos efectos secundarios sobre la presión sanguínea.

E J E M P L O.

10. Se disuelve 9,4 g (0,1 mol) de fenol en 50 ml de dimetilformamida y se adiciona 4 g (0,1 mol) de hidróxido de sodio hasta la disolución completa. Se añade lentamente 8,6 ml (0,1 mol) de bromuro de alilo y, después de algún tiempo de contacto, se separa un precipitado abundante de bromuro de sodio. Se adiciona 150 ml de agua y se extrae con éter. Se evapora la fracción etérea hasta sequedad y se destila, obteniéndose el éter fenil-alílico con un rendimiento de 95%.

15. Se disuelve 13,4 g (0,1 mol) de éter fenilalílico en 50 ml de dimetilformamida y se adiciona, lentamente y agitando, 2,7 ml (0,11 mol) de ácido iodídrico. Se calienta durante 1 hora a 40°C. Después se añade 200 ml de agua y se extrae con éter. Se evapora la fracción etérea hasta sequedad. Rendimiento reaccional: 99%.

20. Se disuelve 26,2 g (0,1 mol) de éter fenil-2-iodopropílico obtenido, en 100 ml de etanol, se adiciona 15,1 g (0,1 mol) de alanina y se calienta durante 2 horas a 80°C en presencia de piridina. Se enfría, se concentra hasta sequedad y se lava con agua. Rendimiento reaccional: 93%.

Se calienta progresivamente hasta 150°C y se man-



tiene a esta temperatura, durante 2 horas, una mezcla de 12,2 g (0,1 mol) de 4-hidroxi-benzaldehído y 20,9 g (0,1 mol) de la alanina substituída obtenida. Terminada la liberación de CO₂ se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

- 5. Se recoge el residuo con etanol clorhídrico y se cristaliza en agua, obteniéndose un producto que funde a 202-3°C con descomposición.

El producto obtenido es un polvo blanco cristalino, muy soluble en alcohol y poco soluble en agua.

10. ANÁLISIS:

| | <u>C</u> | <u>H</u> | <u>Cl</u> |
|--|----------|----------|-----------|
| Calcul. para C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N, HCl | 64,01 | 7,12 | 10,48 |
| Encontr. | 63,87 | 7,31 | 10,24 |

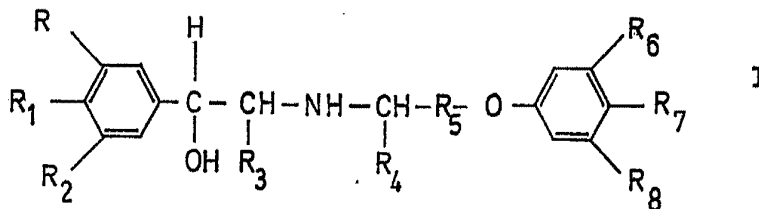
- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

- 15.

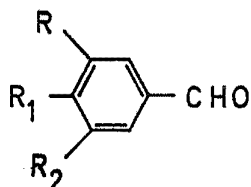
1. Procedimiento para la obtención de aminas substituídas, de fórmula general:





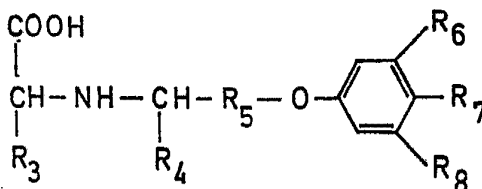
en la cual R, R₁, R₂, R₆, R₇ y R₈ representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo o metoxi; R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o fenilo; R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo; y R₅ representa un grupo metileno o etileno, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

5.



II

en la cual R, R₁ y R₂ tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula general:



III

10.

en la cual R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen los significados definidos anteriormente, y descarboxilar el producto resultante.

2. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de preparar los compuestos a temperatura elevada, comprendida entre 100 y 200°C, aislando los productos en forma de cloruros, utilizando disolventes polares inertes, saturados con ácido clorhídrico gaseoso, y recristalizando

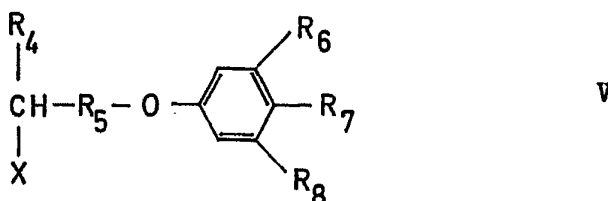


en disolventes polares inertes.

3. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de preparar los compuestos de fórmula general III haciendo reaccionar compuestos de fórmula general:
- 5.



en la cual R tiene el significado definido antes, con compuestos de fórmula general:



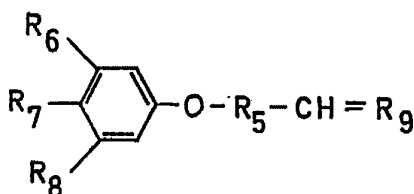
10. en la cual R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 tienen los significados definidos antes y X representa un átomo de halógeno (cloro, bromo o iodo) o un grupo aciloxi, por ejemplo tosiloxi, trifluoro-acetiloxi, benzoiloxi o nitrobenzoiloxi.

4. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado por el hecho de que la reacción es llevada a cabo en el seno de un disolvente polar inerte, en presencia de aminas fijadoras de ácidos minerales y a una temperatura inferior a 100 °C.
- 15.

5. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado por el hecho de obtener los compuestos de fórmula general V mediante la adición de una molécula de un hidrógeno,



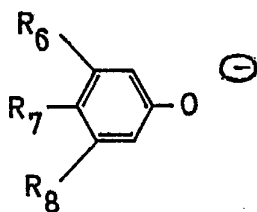
en medio reaccional inerte y a una temperatura de 100°C, a un compuesto de fórmula general:



VIII

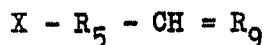
en la cual R, R₁, R₂ y R₅ tienen los significados definidos antes, y R₉ representa un grupo metileno o etilideno.

5. 6. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar, para obtener los compuestos de fórmula general VIII, un compuesto de fórmula general:



VI

10. en la cual R₆, R₇ y R₈ tienen los significados definidos antes, con un compuesto de fórmula general:



VII

en la cual R₅, R₉ y X tienen los significados definidos antes.

15. 7. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6, caracterizados por el hecho de efectuar la reacción en medio reaccional orgánico e inerte, separar los halogenuros por filtración y aislar el éter formado por extracción con otro di-



solvente y destilación fraccionada.

8. Procedimiento para la obtención de aminas sustituidas.

La presente memoria descriptiva consta de nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 26 de enero de 1971

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO S.A.R.L.

p.a.