

413639



Fe. 17-4-75

Int. Cl.: C07C, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCARTY STREET, INDIANAPOLIS.-
INDIANA,- ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UN COMPUESTO DERIVADO DE DOPAMINA.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 243.466 del 12-4-72
anr.-



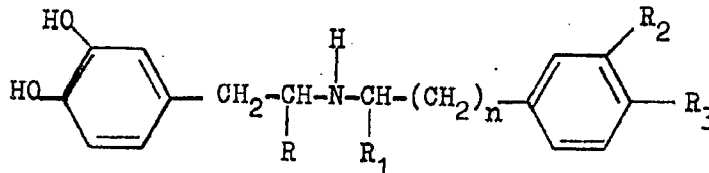
413639

1

Esta invención se refiere a derivados de dopamina que son útiles para el tratamiento de la contractilidad cardíaca.

5

Estos derivados responden a la fórmula I



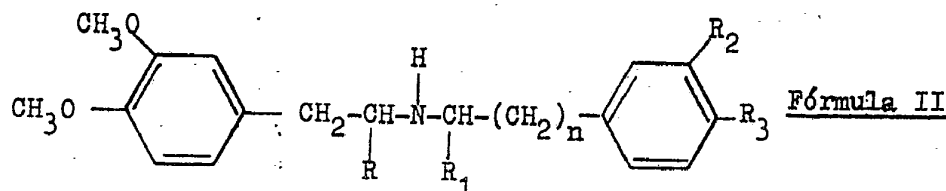
10

donde R y R₁ son hidrógeno o metilo, siendo por lo menos uno de los radicales R o R₁ hidrógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o hidroxilo, siendo por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ hidroxilo; n es 1 o 2 y, cuando n es 1 y R₂ y R₃ son ambos hidroxilo, entonces R o R₁ es metilo; y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos con ácidos minerales.

15

Esta invención proporciona el procedimiento de preparación de los derivados de fórmula I que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

donde R y R₁ son hidrógeno o metilo, siendo por lo menos uno de los radicales R o R₁ hidrógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o metoxi, siendo por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ metoxi; n es 1 o 2 y, cuando n es 1 y R₂ y R₃ son ambos metoxi, entonces R o R₁ es metilo, con ácido bromhídrico y opcionalmente convertirlo en las sales farmacéuticamente aceptables.

30

El shock que produce el síndrome clínico es debido a diversas causas; sin embargo, frecuentemente la depresión de

413639

- 3 -



1 la contractilidad cardiaca es un factor contribuyente. El
shock debido a una contractilidad cardiaca inadecuada se de-
nomina shock cardiogénico y es una causa que conduce a la muer-
te. Un agente para el tratamiento del shock cardiogénico debe
5 presentar un intenso efecto inotrópico de manera que pueda
invertir totalmente la depresión contráctil cardiaca.

Los agentes simpatomiméticos nor-epinefrina e iso-
proterenol, actualmente utilizados para restablecer la con-
tractilidad en el shock cardiogénico, presentan efectos se-
cundarios que amenazan la vida.

10 La nor-epinefrina produce una vasoconstricción que
puede reducir el flujo sanguíneo a los órganos vitales y ele-
var excesivamente la presión aórtica, aumentando con ello el
trabajo del corazón y la demanda de oxígeno. Por el contrario,
15 el isoproterenol produce una vasodilatación excesiva en los
músculos del esqueleto desviando el flujo sanguíneo a esa
región a expensas del flujo a los órganos vitales. Tanto la
nor-epinefrina como el isoproterenol pueden inducir arrit-
mias fatales.

20 Otro agente simpatomimético, la dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina), también ha sido utilizado clínicamente
para el tratamiento de la contractilidad cardiaca agudamente
deprimida y del shock. Esta droga, sin embargo, produce la
liberación de nor-epinefrina endógena y expone al paciente a
25 arritmias cardiacas que ponen en peligro su vida.

Sorprendentemente, la N-sustitución de la dopamina
o de la α -metildopamina por un grupo mono- o di-hidroxifenil-
alquilo proporciona compuestos que son β -agonistas de acción
directa, es decir, compuestos que aumentan la contractilidad
30 cardiaca sin liberar nor-epinefrina. Además, a dosis que pro-

413639

- 4 -



1 ducen un aumento equivalente en la contractilidad, la amenaza de arritmia es significativamente menor que con la norepinefrina, el isoproterenol o la dopamina.

5 Las aminas estimulantes cardiacas de esta invención ejercen un efecto inotrópico positivo sobre el músculo del corazón sin un aumento significativo del ritmo cardiaco. A dosis equivalentes, el aumento en el ritmo cardiaco es inferior al producido por el isoproterenol.

10 Los compuestos representados por la fórmula anterior I, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo el hidrocloreto, son administrados en una proporción comprendida aproximadamente entre 0,5 y 10 mcg/kg/min. por infusión intravenosa al paciente que sufre de contractilidad cardiaca agudamente deprimida. Los compuestos de la fórmula
15 citada así administrados ejercen un efecto inotrópico positivo sin inducir arritmias y con unos efectos mínimos sobre la presión sanguínea.

20 Los compuestos se preparan a partir de los correspondientes derivados metoxiéteres por reacción de los éteres metílicos con ácido bromhídrico al 48 %. Los éteres metílicos precursores se preparan por diversos métodos de síntesis. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I donde R es metilo se preparan por alquilación reductiva de una mono- o di-
25 metoxifeniletilamina o una mono- o di-metoxifenilpropilamina con dimetoxifenilacetona. Los compuestos donde R₁ es metilo se preparan por una alquilación reductiva de 3,4-dimetoxifeniletilamina con una fenilbutan-3-ona monometoxilada o dimetoxilada o con una fenilacetona monometoxilada o dimetoxilada. Alternativamente, los derivados de los éteres metílicos
30 de los compuestos de la fórmula anterior donde R₁ es hidróge-

413639

- 5 -



1 no o metilo se preparan por condensación de ácido 3,4-dimeto-
xifenilacético con una feniletilamina o fenilpropilamina mono
metoxilada o dimetoxilada o con fenil-2-aminopropane monometo-
5 xilado o dimetoxilado o fenil-3-aminobutano metoxilado. El
producto de condensación amídico del ácido y la amina se re-
duce después con borano para formar la amina secundaria meto-
xilada intermedia.

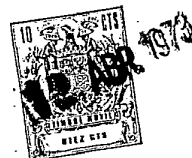
10 Los precursores de la metoxiamina secundaria prepa-
rados por el procedimiento anterior se hacen reaccionar con
ácido bromhídrico al 48 % para formar las aminas fenólicas se-
cundarias de la invención.

15 Los compuestos representados por la fórmula I, cuan-
do se administran de acuerdo con este método, ejercen un efec-
to inotrópico positivo sobre el corazón sin peligro de indu-
cir arritmia. Aumentan la fuerza contráctil del músculo car-
diaco sin aumentar su ritmo como demuestra la elevada relación
de fuerza contráctil a ritmo cardiaco (relación FC/RC). Ade-
más, los compuestos de fórmula I no restringen el flujo sangui-
20 neo a los órganos vitales ni ejercen efectos sobre el siste-
ma nervioso central. Son intensos β -agonistas que actúan di-
rectamente sobre el músculo cardiaco con iniciación inmediata
de su acción y son rápidamente inactivados. Los compuestos de
la invención actúan directamente sobre el músculo cardiaco.
Es decir, no dependen de la liberación de nor-epinefrina para
25 su actividad.

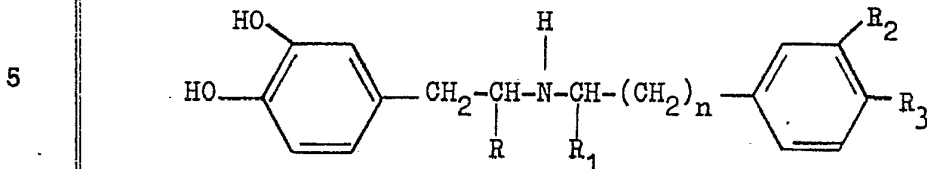
30 Las propiedades citadas y la especificidad ino-
trópica de los compuestos de la invención hacen posible la
regulación precisa de la contractilidad cardiaca por ajuste
cuidadoso de la velocidad de infusión intravenosa.

Algunos de los compuestos de la fórmula citada son

413639



1 especialmente útiles en este método ya que presentan una acti-
 vidad hipotensora relativamente baja. Estos compuestos prefe-
 ridos son los representados por la siguiente fórmula



10 donde R y R₁ son hidrógeno o metilo; R₂ y R₃ son hidrógeno o
 hidroxil, siendo por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ hi-
 droxi; n es 1 o 2; sometidos a la limitación de que, cuando
 n es 2, R₂ es hidrógeno y R₃ es hidroxil, uno de los radicales
 R o R₁ es hidrógeno y el otro es metilo; con las limitacio-
 nes adicionales de que, cuando n es 2 y R₂ y R₃ son ambos hi-
 droxi, entonces R₁ es hidrógeno y cuando n es 1, R₂ es hidró-
 15 geno y R₃ es hidroxil, entonces R y R₁ son ambos hidrógeno, y
 las sales de adición de ácidos minerales farmacéuticamente
 aceptables.

20 Son ilustrativos de los compuestos citados los si-
 guientes:

- 20 3,4-dihidroxi-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-β-fenetilamina,
 3,4-dihidroxi-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-fenetilamina,
 3,4-dihidroxi-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)etil]-β-fenetilamina,
 3,4-dihidroxi-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)propil]-β-fenetilamina,
 25 3,4-dihidroxi-N-[2-(3-hidroxifenil)-1-metiletil]-α-metil-β-fe-
 netilamina,
 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fene-
 tilamina,
 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-n-propil]-α-metil-β-fene-
 tilamina,
 30 3,4-dihidroxi-N-[3-(3-hidroxifenil)-n-propil]-α-metil-β-fene-



1 tilamina,

y las sales de adición de ácidos minerales de las mismas, farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos representados por la fórmula I, donde R o R₁ es metilo, son asimétricos y pueden ser resueltos en antípodas ópticos como se describe más adelante. Es sabido que cuando existe un centro asimétrico en una droga simpatomimética, la resolución de la mezcla racémica puede proporcionar isómeros ópticos con propiedades farmacológicas diferentes.

10 Los compuestos preferidos son:

3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-feniltilamina,

15 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-n-propil]-α-metil-β-feniltilamina,

las mezclas racémicas, las antípodas ópticos y las sales de adición de ácidos minerales de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

20 Las aminas fenólicas de esta invención se preparan haciendo reaccionar el correspondiente derivado de éter metílico con ácido bromhídrico al 48 %. Los éteres metílicos precursores se preparan por diversos métodos. Los compuestos de las fórmulas citadas, donde R es metilo y R₁ es hidrógeno, se preparan por alquilación reductiva de una feniletilamina metoxilada o una fenilpropilamina metoxilada con 3,4-dimetoxifenilacetona. La alquilación reductiva se lleva a cabo disolviendo cantidades equivalentes de la amina y cetona en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, metanol o acetato de etilo e hidrogenando a una presión de hidrógeno de unas 25 a

25

30 250 psi (1,7-17,5 kg/cm²), en presencia de un catalizador de



1 hidrogenación, por ejemplo paladio al 5 % en carbón o níquel
Raney. La alquilación reductiva puede llevarse a cabo conve-
nientemente a la temperatura ambiente o en sus proximidades
5 cuando el catalizador es paladio al 5 % en carbón o a tempe-
raturas elevadas de hasta 150°C si se emplea níquel Raney co-
mo catalizador. La cantidad de catalizador empleada en la
reacción no es crítica y, generalmente, una cantidad conve-
niente es alrededor del 5 al 20 % del peso de la amina emplea-
da. La reducción se interrumpe cuando se ha absorbido un equi-
10 valente de hidrógeno. Se filtra el catalizador y el filtrado
se concentra por evaporación. Entonces se disuelve el concen-
trado en éter y la solución etérea se satura con cloruro de
hidrógeno anhidro para precipitar la amina secundaria metoxi-
lada producida en la reacción en forma de su sal de hidroclo-
15 ruro.

De acuerdo con un segundo procedimiento para la
preparación de los compuestos donde R es metilo y R₁ es hi-
drógeno, se hace reaccionar 3,4-dimetoxifenilacetona con una
fenetilamina metoxilada o una fenilpropilamina metoxilada,
20 en presencia de ácido p-toluensulfónico, para formar la imi-
na. A continuación la imina se reduce a la amina secundaria.
De acuerdo con este método, la amina y la cetona se disuel-
ven en cantidades equimoleculares en tolueno o benceno y se
añade una pequeña cantidad de ácido p-toluensulfónico. Des-
25 pués la solución se calienta a la temperatura de reflujo
mientras el agua de reacción se recoge en un separador de
agua Dean-Stark. La condensación da lugar a la formación de
la imina en unas 4 horas, como indica la cantidad de agua
30 recogida. Entonces la mezcla de reacción se carga en una va-
sija de hidrogenación de acero inoxidable y se añade a la

413639



1 mezcla paladio al 5 % en carbón. La solución se hidrogena des
pués bajo una presión de hidrógeno comprendida entre unas 25
5 y 200 psi (1,7 y 14 kg/cm²), a una temperatura de 35 a 55°C
aproximadamente. Una vez completada la reducción, como indi-
ca la cantidad de hidrógeno absorbida, se filtra el cataliza-
dor y el filtrado se satura con cloruro de hidrógeno anhidro.
El producto de reacción, la amina secundaria metoxilada, es
precipitado en forma de hidrocioruro.

10 Los compuestos donde R es hidrógeno y R₁ es metilo
se preparan por alquilación reductiva de 3,4-dimetoxifeniletil
amina con la fenilbutan-3-ona mono-metoxilada o di-metoxila-
da deseada (n = 2) o con la fenilacetona monometoxilada o di-
metoxilada (n = 1). La alquilación reductiva se lleva a cabo
15 por los procedimientos de alquilación reductiva antes descri-
tos para la preparación de los compuestos donde R es metilo.
En otro procedimiento posible, los compuestos de la fórmula
anterior donde R es hidrógeno y R₁ es metilo se preparan por
condensación de ácido 3,4-dimetoxifenilacético con un 1-fe-
nil-3-aminobutano metoxilado (n = 2) o con 1-fenil-2-aminopro-
20 pano metoxilado (n = 1) para formar como producto intermedio
la amida metoxilada. De acuerdo con este procedimiento, la
amina y el ácido se condensan para formar la amida agitando
una mezcla de los dos compuestos a una temperatura de unos
25 200°C. El producto de reacción amídico así obtenido se redu-
ce después bajo nitrógeno con borano, para formar la amina se-
cundaria. La reducción con borano se lleva a cabo por adición
de una solución de borano en tetrahidrofurano que contiene un
exceso de borano a una solución de la amida metoxilada en te-
trahidrofurano. La reacción se efectúa inicialmente a una tem-
30 peratura comprendida entre 0 y 5°C aproximadamente. La mezcla



413639

1 de reacción se mantiene a la temperatura de reacción durante
unas 3 horas y después se calienta la temperatura de reflujo
durante unas 4 horas. El producto de reducción, la amina se-
cundaria metoxilada, se aísla en forma de hidrocioruro de la
5 siguiente manera. La mezcla de reducción se enfría generalmen-
te en un baño de hielo y se añade a la solución ácido clorhí-
drico 3 N. La mezcla de reacción acidulada se evapora enton-
ces para dar el hidrocioruro del producto de reducción en for-
ma de residuo. El residuo se recristaliza para obtener el hi-
10 drocloruro de la amina secundaria metoxilada purificado.

Los éteres metílicos precursores de los compuestos
de fórmula I donde R y R₁ son ambos hidrógeno se preparan per
alquilación de 3,4-dimetoxifeniletilamina con un bromuro de
fenil-n-propilo metoxilado (n = 2) o con un bromuro de fenil-
15 etilo metoxilado (n = 1). La alquilación se lleva a cabo ca-
lentando una mezcla de la amina y el bromuro a la temperatura
del baño de vapor durante 8 a 18 horas aproximadamente. La am-
na se emplea en exceso y en general se utiliza un exceso de
4 a 5 molar. El producto de reacción amina secundaria es ais-
20 lado tratando la mezcla de reacción con un álcali y extrayendo
las aminas básicas en éter. El éter y el exceso de amina pri-
maria se separan por destilación a vacío y la amina secunda-
ria producida se recupera del residuo crudo en forma de hidro-
cloruro que es de nuevo purificado por recristalización de
25 éter/etanol.

La amina secundaria metoxilada intermedia prepara-
da en la forma descrita se convierte en la amina secundaria
fenólica de la invención por reacción de las metoxiaminas se-
cundarias en forma de hidrocioruros o en forma de aminas li-
30 bres con ácido bromhídrico al 48 %. La reacción de escisión

413639



1 del éter se lleva a cabo disolviendo la amina secundaria me-
toxilada en forma de base libre o como hidrocioruro en ácido
acético glacial que contiene un exceso de ácido bromhídrico
5 al 48 %. Después la mezcla de reacción se calienta a la tem-
peratura de reflujo durante 3 a 6 horas aproximadamente. Se
evapora la mezcla de reacción a vacío para separar los ácidos
volátiles y obtener la mezcla producto de reducción en forma
de residuo crudo. El residuo se recristaliza para obtener la
amina secundaria fenólica en forma de hidrobromuro..

10 El hidrobromuro así obtenido puede ser convertido
en la amina libre por procedimientos convencionales y la ami-
na libre a su vez puede ser convertida en la sal deseada, por
ejemplo el hidrocioruro o el sulfato.

15 Un método especialmente útil para la preparación de
los compuestos de la fórmula anterior donde R es hidrógeno,
R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno y R₃ es hidroxilo, a saber 3,4-
dihidroxilo-N-[3-(4-hidroxifenilo)-1-metil-n-propilo]-β-fenetil-
amina, es la reacción de la 4-metoxifenilo-propenilo-cetona con
20 3,4-dimetoxifenetilamina, seguida de reducción de la aminoce-
tona intermedia a la amina secundaria metoxilada. La amina se-
cundaria se hace reaccionar después con ácido bromhídrico al
48 % como se ha descrito antes para dar el compuesto de la
invención. La preparación de la aminocetona intermedia se lle-
va a cabo mediante adición gota a gota de la propenilo-cetona
25 a una solución de homoveratrilamina en tolueno. La adición
se realiza a una temperatura de unos 0 a -5°C. Después la mez-
cla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente
durante unos 2 días. A continuación se enfría la mezcla de
reacción en un baño de agua y hielo y se acidula con ácido
30 clorhídrico 1 N. El producto de reacción, 3-(3,4-dimetoxife-

413639

- 12 -



1 netilamino)-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona, precipita de la
mezcla de reacción en forma de hidrocioruro. El hidrocioruro
de la aminocetona se reduce después catalíticamente para dar
el éter trimetílico de la amina secundaria. La hidrogenación
5 se lleva a cabo disolviendo el hidrocioruro de aminocetona
en etanol que contiene ácido sulfúrico. Se añade paladio al
5 % en carbón a la solución y esta última se hidrogena bajo
una presión de hidrógeno de unas 50 psi (3,5 kg/cm²). Se deja
que la reducción transcurra a una temperatura de unos 60°C
10 hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno.
El producto de hidrogenolisis se aísla por filtración del ca-
talizador y evaporación del filtrado a vacío para dar la mez-
cla producto de reducción como sólido residual. Se cristaliza
el residuo, preferiblemente de metanol, para dar el producto
15 purificado, hidrocioruro de 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-
1-metil-n-propil]-β-fenetilamina.

Los procedimientos anteriores para la preparación
de los compuestos de la invención son ilustrados con más de-
talle en los ejemplos dados a continuación.

20 Algunos de los compuestos proporcionados por esta
invención poseen un centro de asimetría. Cada uno de los mé-
todos antes descritos para la preparación de estos compuestos
proporciona los racematos dl de los mismos. Los compuestos
asimétricos pueden ser resueltos en sus respectivos isómeros
25 d y l, ópticamente activos. Aunque los compuestos de la in-
vención pueden ser resueltos directamente, es preferible re-
solver las aminas secundarias metoxiladas intermedias y des-
pués someter los isómeros d y l resueltos a la escisión del
metoxilo con ácido bromhídrico al 48 %. Los agentes de reso-
30 lución especialmente útiles para las aminas secundarias meto-

413639



1 xiladas son los ácidos dibenzoil-d-y l-tartáricos. Por ejem-
plo, la dl-3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil] fenetilamina se disuelve en benceno y la solución se mez-
cla con una solución del agente de resolución, ácido diben-
5 zoil-d-tartárico, en benceno. La mezcla de resolución se de-
ja en reposo durante la noche, aproximadamente a la temperatu-
ra ambiente, durante cuyo tiempo se forma un precipitado cris-
talino de la sal de la d-amina del d-ácido. La sal se purifi-
ca por recristalizaciones repetidas en etanol al 95 % hasta
10 que se obtiene un punto de fusión constante. La d-amina li-
bre se obtiene a partir de la sal disolviendo esta última en
agua y formando la amina libre por adición de una base ade-
cuada como el hidróxido sódico al 5 %. La base libre se ex-
trae después de la mezcla alcalina acuosa. Se seca el extra
15 to y se evapora para dar la d-amina, d-3,4-dimetoxi-N-[3-(4-
metoxifenil)-1-metil-n-propil] fenetilamina.

Las aguas madres originales, que contienen en solu-
ción la sal de l-amina d-ácido, se evaporan a vacío y el re-
siduo se disuelve en agua. La solución acuosa se alcaliniza
20 por adición de hidróxido sódico al 5 %. La l-amina se separa
de la solución en forma de aceite y se extrae con éter dietí-
lico. Se seca el extracto etéreo y después se evapora a sequed-
dad para obtener la l-amina en forma de residuo oleoso. La
l-amina se disuelve en benceno y la solución se mezcla con
25 una solución bencénica de ácido dibenzoil-l-tartárico para
dar un precipitado cristalino de la sal de l-ácido y l-amina.
Se filtra la sal y se recristaliza varias veces de un disol-
vente a ecuado como etanol al 95 % hasta que se alcanza un
30 punto de fusión constante. Después la l-amina se obtiene si-
guiendo procedimientos similares a los empleados para la pre-

413639



1 paración de la d-amina como se ha descrito antes.

Las aminas d y l resueltas se hacen reaccionar des-
pués individualmente con ácido bromhídrico al 48 %, de acuer-
do con los procedimientos antes descritos, para obtener las
5 aminas fenólicas d y l.

Los compuestos resueltos de la invención pueden ser
convertidos en las sales de adición de ácido deseadas con áci-
dos minerales farmacéuticamente aceptables como ácido clorhí-
drico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.
10 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son los hi-
drocloruros y los hidrobromuros.

Los derivados de hidroxialquildopamina útiles en
este método son administrados por infusión intravenosa en for-
ma de una sal, como el hidrocloreuro o el hidrobromuro. Los
15 preparados de la sal adecuados para la infusión intravenosa
son, por ejemplo, una solución al 5 % de glucosa que contiene
una concentración clínica deseable del compuesto en forma de
sal. Esta solución se mantiene convenientemente a un pH ácido.

El compuesto se administra en la proporción antes
20 mencionada comprendida entre 0,5 y 10 mcg/kg/min. hasta que
se reestablece la fuerza contráctil del músculo cardiaco.
A medida que responde el paciente, puede reducirse la velo-
cidad de infusión o incluso interrumpirse. En ciertos casos
un paciente particular puede necesitar la administración con-
25 tinua durante largos periodos de tiempo, por ejemplo algunos
días, mientras que en otros pacientes una sola infusión de
corta duración puede ser suficiente para producir el resta-
blecimiento deseado de la contractilidad.

Los compuestos son sustancias relativamente no tó-
30 xicas con un alto índice terapéutico. Por ejemplo, el hidro-

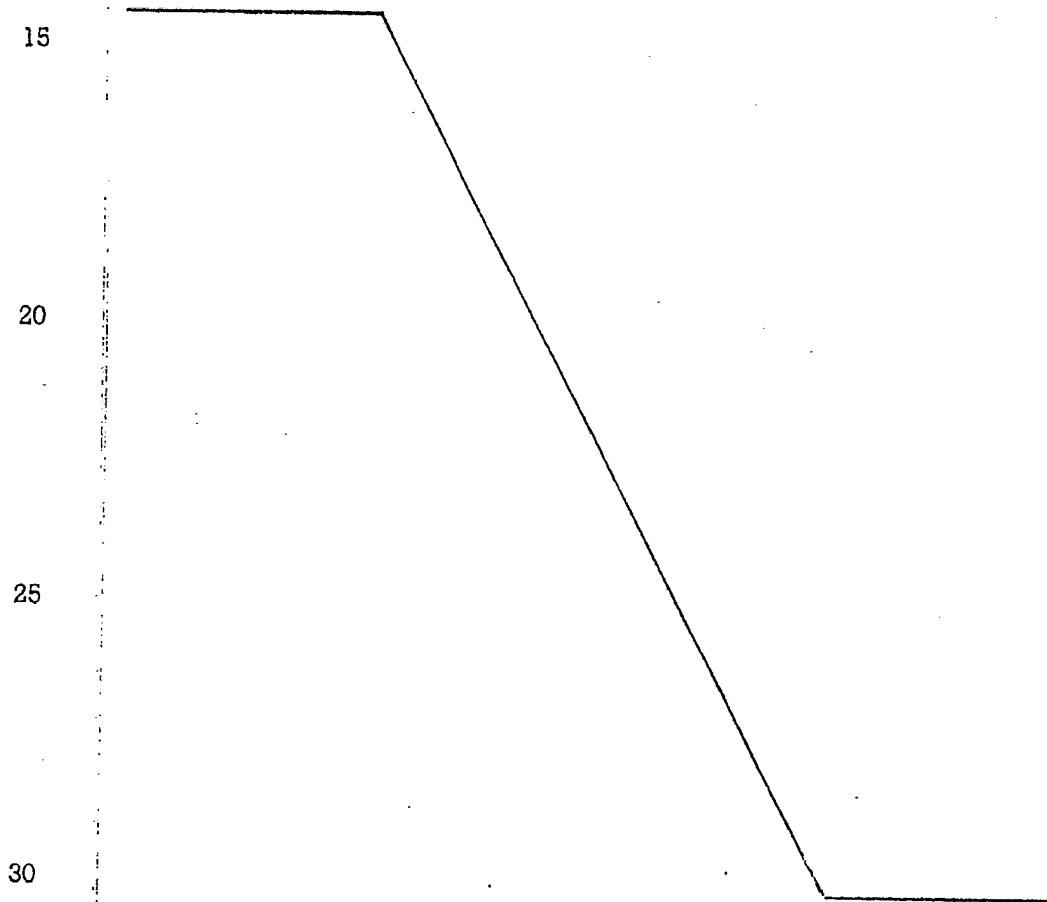
413639



1 bromuro de dl-3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-n-propil]- α -
metil- β -fenetilamina tiene una DL_{50} en ratones de $82,73 \pm$
5,72 mg/kg y el hidrocloreuro de dl-3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hi-
droxifenil)-1-metil-n-propil]fenetilamina tiene una DL_{50} de
5 73,19 \pm 3,68 mg/kg.

La siguiente Tabla I muestra la actividad inotr \acute{o} -
pica para varios compuestos proporcionados por esta invenci \acute{o} n.

Como ya se ha mencionado, es sabido que cuando exis-
te un centro asim \acute{e} trico en una droga, la resoluci \acute{o} n de la mez-
10 cla rac \acute{e} mica puede dar ant \acute{i} podas \acute{o} pticos con actividades far-
macol \acute{o} gicas diferentes. Un ejemplo de esto en el presente ca-
so es el proporcionado por la resoluci \acute{o} n de la dl-3,4-dihidro-
xi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]fenetilamina.



413639

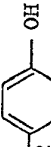
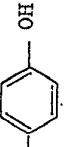
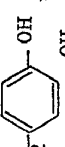
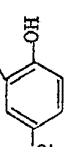

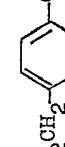
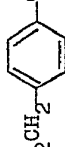
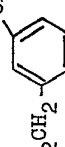
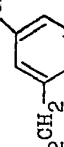
- 16 -



1

TABLA I

Efectos cardíaco y sobre la presión sanguínea de diversos derivados de dihidroxiifenilalquil dopamina en perros*

R ₁	R ₂	R ₃	Número de perros	Potencia contractil mcg/kg/min. i. v.		Aumento del ritmo cardíaco latidos/minutos a la dosis efectiva		Variación de la presión sanguínea, mm Hg a la dosis efectiva	
				DE ₅₀	DE ₁₀₀	DE ₅₀	DE ₁₀₀	DE ₅₀	DE ₁₀₀
OH	H	H	5	0,24, 0,05	0,72, 0,08	16, 9	38, 18	22, 2	37, 4
H	H	H	20	14, 2	27, 3	6, 4	21, 6	27, 3	44, 3
H	H		12	7, 2	19, 3	14, 3	32, 3	-1, 4	-2, 5
H	H		4	8, 2	29, 9	18, 3	49, 10	-14, 3	-31, 3
H	CH ₃		4	6, 2	23, 7	19, 3	54, 9	-40, 5	-49, 6
H	H		4	9, 3	34, 8	11, 3	44, 6	3, 8	9, 10
H	CH ₃		4	14, 2	51, 9	18, 5	48, 7	-42, 5	-50, 6
H	H		4	6, 1	18, 2	9, 5	29, 6	88, 3	154, 5
H	CH ₃		4	5, 2	22, 6	9, 4	46, 6	16, 2	44, 4
H	H		4	0,8, 0,5	1,9, 0,6	7, 2	23, 4	10, 2	17, 4
H	CH ₃		4	0,9, 0,1	2,5, 0,7	11, 3	29, 6	-11, 2	-26, 3

* Las dos primeras entradas de la Tabla I son datos comparativos relativos a la nor-epinefrina y dopamina, respectivamente.

25

15

30

413639

TABLA I

Efectos cardiaco y sobre la presión sanguínea de diversos derivados de

1
5
10
15
20
25
30

R ₁	R ₂	R ₃	Número de perros	Potencia contráctil mcg/kg/min. i. v.				Aumento de la c DE ₅₀
				DE ₅₀		DE ₁₀₀		
OH	H	H	5	0,24	0,05	0,72	0,08	16
H	H	H	20	14	2	27	3	6
H	H		12	7	2	19	3	14
H	H		4	8	2	29	9	18
H	CH ₃		4	6	2	23	7	19
H	H		4	9	3	34	8	11
H	CH ₃		4	14	2	51	9	18
H	H		4	6	1	18	2	9
H	CH ₃		4	5	2	22	6	9
H	H		4	0,8	0,5	1,9	0,6	7
H	CH ₃		4	0,9	0,1	2,5	0,7	11

* Las dos primeras entradas de la Tabla I son datos comparativos revelatipectivamente.

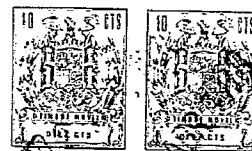


TABLA I

acción sanguínea de diversos derivados de dihidroxifenilalquildopamina en perros³⁸

Número de perros	Potencia contráctil mcg/kg/min. i. v.				Aumento del ritmo cardíaco latidos/minutos a la dosis efectiva				Variación de la presión sanguínea, mm Hg a la dosis efectiva			
	DE ₅₀		DE ₁₀₀		DE ₅₀		DE ₁₀₀		DE ₅₀		DE ₁₀₀	
5	0,24	0,05	0,72	0,08	16	9	38	18	22	2	37	34
20	14	2	27	3	6	4	21	6	27	3	44	3
12	7	2	19	3	14	3	32	3	-1	4	-2	5
4	8	2	29	9	18	3	49	10	-14	3	-31	3
4	6	2	23	7	19	3	54	9	-40	5	-49	6
4	9	3	34	8	11	3	44	6	3	8	9	10
4	14	2	51	9	18	5	48	7	-42	5	-50	6
4	6	1	18	2	9	5	29	6	88	3	154	5
4	5	2	22	6	9	4	46	6	16	2	44	4
4	0,8	0,5	1,9	0,6	7	2	23	4	10	2	17	4
4	0,9	0,1	2,5	0,7	11	3	29	6	-11	2	-26	3

Tabla I son datos comparativos revelativos a la nor-epinefrina y dopamina, res-

413639



1 La siguiente Tabla II indica la actividad inotrópica del racemato dl y de los isómeros d y l resueltos del mismo.

TABLA II

5 Efectos cardiaco y sobre la presión sanguínea de la dl-, d- y l- 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina en perros

Compuesto	Potencia contráctil mcg/kg/min. i.v.		Aumento del ritmo cardiaco, latidos/minutos a la dosis efectiva		Variación de la presión sanguínea, mm Hg a la dosis efectiva	
	DE ₅₀	DE ₁₀₀	DE ₅₀	DE ₁₀₀	DE ₅₀	DE ₁₀₀
dl-	3±1	10±3	13±4	30±4	3±5	6±6
d-	2,8±0,3	6,1±0,4	11±3	28±7	8±2	6±3
l-	9±2	25±5	8±5	28±9	39±3	63±4

15 Aunque, como indican los datos de la tabla anterior, el isómero l es algo menos activo que el isómero d o el racemato dl sobre la fuerza contráctil, su marcada actividad presora lo hace especialmente útil en el tratamiento de la contractilidad cardiaca agudamente deprimida complicada por una hipotensión marcada.

20 Los siguientes ejemplos ilustran con más detalle esta invención.

EJEMPLO 1

25 Preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina

30 En una vasija de hidrogenación de acero inoxidable se introducen 17,6 g (0,1 moles) de 4-(p-metoxifenil)-3-buten-2-ona, 80 ml de acetato de etilo y 1 g del catalizador níquel Raney. La vasija de hidrogenación se conecta a un aparato de hidrogenación Parr a baja presión y la solución se hidrogena

413639



1 bajo una presión inicial de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm²).
La hidrogenación se realiza a la temperatura ambiente y al
cabo de unas 12 horas se ha absorbido un equivalente de hidró-
geno. El catalizador se separa por filtración de la mezcla
5 de reducción y se añaden a esta última 18,1 g (0,1 moles) de
homoveratrilamina. A la mezcla de reducción se añaden enton-
ces 3,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón y la
mezcla se hidrogena bajo una presión de hidrógeno de 50 psi
(3,5 kg/cm²) a la temperatura ambiente, durante 12 horas. Se
10 separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapo-
ra hasta pequeño volumen. El filtrado concentrado se disuel-
ve en éter dietílico y la solución etérea se satura con clo-
ruro de hidrógeno anhidro. El producto de reducción, 3,4-di-
metoxi-1-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-fenetilamina,
15 se precipita en forma de hidrocloreuro. Se filtra la sal y se
recristaliza de etanol, fundiendo a unos 147-149°C. Análi-
sis elemental calculado para C₂₁H₃₀NO₃Cl:
Teórico: C, 66,39; H, 7,96; N, 3,69
Encontrado: C, 66,36; H, 8,07; N, 3,78
20 A una solución de 101,2 g de la trimetoxiamina
secundaria, obtenida como ya se ha descrito, en 3060 ml de
ácido acético glacial se añaden 1225 ml de ácido bromhídrico
al 48 % y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura
de reflujo durante 4 horas. Después la mezcla de reacción
25 se enfría y evapora hasta pequeño volumen. El residuo cris-
talino que se forma se filtra y se seca a vacío. El residuo
cristalino seco se tritura después con acetato de etilo y se
vuelve a secar para dar 97,3 g de un material cristalino cru-
do. El producto crudo se disuelve en 970 ml de agua caliente pa-
30 ra obtener una solución amarilla. A la solución se añaden su



413639

1 cesivamente gota a gota 75 ml de ácido clorhídrico 1 N y 75 ml
de ácido clorhídrico 2 N. Después de la adición gota a gota,
se continúa agitando la solución mientras se enfría con hielo.
Las impurezas que precipitan se separan por filtración a través
5 de un filtro de gasa. Después se añade gota a gota ácido clor-
hídrico concentrado. Cuando se han añadido aproximadamente 50
a 75 ml del ácido concentrado, enfriando con un baño de hielo,
precipita un aceite amarillo pálido junto con un precipitado
sólido blanco. Si se continúa agitando la solución fría, cris-
10 taliza el aceite amarillo pálido. La solución fría se deja
después en reposo durante la noche y todo el material crista-
lino se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado. El
filtrado se trata con 300 ml adicionales de ácido clorhídrico
concentrado para dar un precipitado blanco denso. Se filtra
15 el precipitado, se seca y se combina con el precipitado ini-
cial obtenido como se ha descrito. El producto precipitado
combinado, hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-
1-metil-n-propil]-β-fenetilamina, tiene un punto de fusión de
unos 184-186°C después de recristalizarlo en ácido clorhídrico
20 4 N a ebullición.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{24}ClNO_3$:
Teórico: C, 63,99; H, 7,16; N, 4,15; Cl, 10,49
Encontrado: C, 63,79; H, 7,06; N, 4,42; Cl, 10,55

EJEMPLO 2

25 En un matraz de 3 bocas y fondo redondo, provisto
de condensador a reflujo, agitador y separador de agua Dean-
Stark se introducen 100 g de 1-(4-metoxifenil)-3-butanona, 1 g
de ácido p-toluensulfónico, 110 g de homoveratrilamina y 400 ml
30 de tolueno. La solución que se obtiene se calienta a la tempe-
ratura de reflujo durante 3 horas. Durante este tiempo se re-

413639



1 coge el rendimiento teórico de agua en el separador de agua.
 La mezcla de reacción se deja después agitando durante la no-
 che. Se carga la mezcla de reacción en una vasija de hidroge-
 nación de acero inoxidable y se añaden 20 g de catalizador
 5 de paladio al 5 % en carbón. La mezcla de reacción se hidro-
 gena a una temperatura de unos 50°C bajo una presión de hidró-
 geno de 50 psi (3,5 kg/cm²). Se deja continuar la reducción
 durante 16 horas, durante cuyo tiempo se observa la absorción
 teórica de hidrógeno. Se filtra el catalizador y se pasa clo-
 10: ruro de hidrógeno anhidro a través del filtrado hasta que se
 alcanza el punto de saturación. Entonces se enfría el filtra-
 do acidulado y el producto de reducción comienza a precipitar
 como hidrocioruro. La adición de éter al filtrado acidulado
 facilita la precipitación del producto. El precipitado cris-
 15: talino se filtra para dar 148,3 g del producto de reducción,
 hidrocioruro de dl-3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-
 n-propil]-β-fenetilamina.

EJEMPLO 3

20 Una mezcla de 143,4 g de 3-(4-metoxifenil)-1-metil-
 n-propilamina y 157,0 g de ácido 3,4-dimetoxifenilacético se
 agita y calienta a una temperatura de 200°C. Se continúa ca-
 lentando a esta temperatura durante 4 horas y la solución
 oscura obtenida se vierte en un vaso de precipitados y se de-
 ja enfriar. La mezcla producida en la reacción enfriada se
 25: disuelve en 3 litros de acetato de etilo y la solución se la-
 va consecutivamente con 1 litro de agua, 1 litro de ácido
 clorhídrico 1 N, 1 litro de agua, 1 litro de hidróxido sódico
 1 N y finalmente con 1 litro de solución saturada de cloruro
 30: sódico. La solución en acetato de etilo del producto de reac-
 ción se seca después y se evapora a pequeño volumen. El con-

413639

-21 -



1 centrado se disuelve en éter de petróleo y, al enfriar, se
obtienen 236,2 g del producto de reacción, 2-(3,4-dimetoxife-
nil)-N-(4-metoxifenil-1-metil-n-propil)acetamida, en forma de
sólido cristalino que funde a unos 93-95°C.

5 Una solución de 232,5 g de la amida preparada co-
mo se ha descrito en 1 litro de tetrahidrofurano se agrega
gota a gota, bajo nitrógeno y agitando, a una solución 1 N
de borano en 1,3 litros de tetrahidrofurano frío. La reacción
y la adición se realizan a una temperatura comprendida entre
10 0° y -5°C aproximadamente. La adición dura aproximadamente
3 horas. Una vez completada la adición, la solución reaccio-
nante se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas.
Después la mezcla de reacción se enfría a la temperatura
ambiente y se deja en reposo durante la noche. Entonces se
15 enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo a 10°C y se
añaden gota a gota a la solución 420 ml de ácido clorhídrico
3 N. La solución acidulada se evapora para dar una goma resi-
dual. La goma residual se recoge en una cantidad mínima de
etanol y la solución etanólica se diluye con éter dietílico
20 mientras se enfría. El precipitado que se forma se filtra y
se lava con acetato de etilo y después con éter dietílico. El
producto precipitado, hidrocioruro de dl-3,4-dimetoxi-N-[3-
(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina, se recrista-
liza de etanol para dar 103,0 g, con un punto de fusión de
25 148-150°C aproximadamente.

EJEMPLO 4

En un matraz de 3 bocas y fondo redondo, provisto
de agitador, condensador de reflujo y un embudo de decantación,
se introducen 583 g de anisol, 720 g de cloruro de aluminio
30 y 2,37 litros de disulfuro de carbono. La solución reaccionan



1 te se agita y se añaden gota a gota 565 g de cloruro de cro-
tonilo, a una velocidad suficiente para mantener un reflujo
continuo. A medida que la mezcla de reacción espesa, se añaden
5 2,37 litros adicionales de disulfuro de carbono. La mez-
cla de reacción resultante, que tiene la consistencia de una
pasta clara, se calienta a reflujo durante 4 horas y des-
pués se vierte en una mezcla de 9 kg de hielo, 2 litros de
agua y 900 ml de ácido clorhídrico concentrado. El disulfuro
de carbono se separa de la mezcla de reacción acidulada di-
10 luída a vacío. El residuo acuoso se extrae extensamente con
diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca y des-
pués se evapora a vacío para dar el producto de condensación,
p-metoxifenil-propenil-cetona, en forma de aceite con un pun-
to de ebullición de unos 135°C (0,5 mm).

15 A una solución de 90 g de homoveratrilamina en
300 ml de tolueno, mantenida a una temperatura de unos 5°C,
se añaden gota a gota 88 g de p-metoxifenil-propenil-cetona.
Entonces la mezcla de reacción se deja en reposo a la tempera-
tura ambiente durante unos 3 días. A continuación la mezcla
20 se enfría en un baño de hielo y agua y se añaden 3 porciones
de 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. El producto de reacción,
158 g de 3-(3,4-dimetoxifeniletilamino)-1-(4-metoxifenil)bu-
tan-1-ona, precipita en forma de hidrocioruro. El hidrocioru-
ro cristalino se recristaliza de una mezcla de metanol y ace-
25 tato de etilo.

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{29}ClNO_4$:
Teórico: C, 63,87; H, 7,40; Cl, 8,98; N, 3,55; O, 16,20
Encontrado: C, 63,76; H, 7,67; Cl, 9,25; N, 3,53; O, 16,44

30 Una solución de 39,3 g de la aminocetona así obte-
nida en 700 ml de etanol conteniendo 3,5 ml de ácido sulfúrico

413639

- 23 -



1 concentrado y 10 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón
se hidrogena en una vasija de acero inoxidable bajo una pre-
sion inicial de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm²). La hidroge-
nación se realiza a una temperatura de 60°C durante 2 horas,
5 durante cuyo tiempo se absorben dos equivalentes de hidrógeno.
Se filtra el catalizador, el filtrado se evapora a vacío y el
residuo se disuelve en etanol. Se filtra la solución etanóli-
ca y el filtrado se concentra a vacío. Se añade agua al con-
centrado y la solución acuosa se alcaliniza con carbonato po-
10 tásico y se extrae con éter. El extracto se seca y después
se satura con cloruro de hidrógeno anhidro para precipitar
32 g del producto cristalino hidrocloreuro de dl-3,4-dimetoxi-
N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina que fun-
de a unos 147°C.

15

EJEMPLO 5

Preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-n-propil]-
α-metil-β-fenetilamina

20

Una mezcla de 277,2 g de ácido β-(p-metoxifenil)-
propiónico y 355,3 g de α-metilhomoveratrilamina se agita y
calienta a una temperatura de 200°C durante 4 horas. La mez-
cla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se di-
suelve en acetato de etilo. Entonces la solución se lava su-
cesivamente con agua, ácido clorhídrico diluído, agua, hidró-
xido sódico 1 N y solución saturada de cloruro sódico. La so-
25 lución lavada se seca y evapora hasta volumen reducido. Se
enfría el concentrado y se diluye con éter de petróleo para
dar 496 g de 3-(4-metoxifenil)-N-(3,4-dimetoxi-α -metil-β-fe-
netil)propionamida que funde a unos 99-101°C.

25

Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₇NO₄:

30

413639

- 24 -



1 Teórico : C, 70,56; H, 7,61; N, 3,92

Encontrado: C, 69,69; H, 7,76; N, 3,93

5 Una solución de 500 g de la amida en 2,5 litros de tetrahidrofurano anhidro se agrega gota a gota bajo nitrógeno a 3 litros de una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano. La adición se lleva a cabo a 0°C durante 2,5 horas. Agitando la mezcla de reacción se calienta gradualmente a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas y después se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añaden lentamente 900 ml de ácido clorhídrico 3 N. La mezcla acidulada se evapora hasta formar un concentrado y se forma un precipitado de 290,7 g de hidrocioruro de 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-n-propil]-α-metil-β-fenetilamina crudo. El producto se purifica por recristalización de etanol.

15

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{30}ClNO_3$:

Teórico : C, 66,39; H, 7,96; N, 3,69; Cl, 9,33

Encontrado: C, 66,56; H, 8,21; N, 3,79; Cl, 3,79

20

25 Una solución de 50 g del hidrocioruro de amina anterior en 750 ml de ácido acético glacial y 300 ml de ácido bromhídrico al 48 % se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se evapora a vacío y el residuo se disuelve en una mezcla 4:1 de etanol-benceno. La solución se evapora a sequedad para separar los ácidos volátiles. La disolución en etanol-benceno seguida de evaporación se repite tres veces para dar el producto de reacción crudo prácticamente exento de ácidos. El residuo crudo se cristaliza de acetato de etilo para dar 39 g del hidrobromuro de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-n-propil]-α-metil-

30



1 β -fenetilamina que funde alrededor de 163-168°C.

EJEMPLO 6

Preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(3-hidroxifenil)-n-propil]-

β -fenetilamina

5 Se calienta durante la noche, a la temperatura del baño de vapor, una mezcla de 50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina y 15 g de bromuro de 3-(3-metoxifenil)-n-propilo. Todavía caliente, la mezcla de reacción se vierte en una solución de hidróxido sódico al 10 %, con agitación. La mezcla
10 alcalina se extrae dos veces con éter y los extractos se combinan y lavan con agua y se secan. El extracto seco se evapora para dar un residuo parcialmente cristalino. La amina primaria que no ha reaccionado se separa del residuo por destilación a vacío (0,3 mm) y el residuo restante se disuelve en
15 éter. La solución etérea se satura con cloruro de hidrógeno para precipitar hidrocloreto de 3,4-dimetoxi-N-[3-(3-metoxifenil)-n-propil]- β -fenetilamina. La sal se recristaliza una vez de acetona-éter y tres veces de etanol-éter para dar 12 g de la sal purificada que funde a unos 117-124°C. El espectro de resonancia magnética nuclear del hidrocloreto concuerda
20 con la estructura del producto de reacción.

Se disuelven 12 g del producto de reacción en una mezcla de 175 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 470 ml de ácido acético glacial y la solución se calienta a la temperatura
25 de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se evapora en un evaporador rotatorio. El residuo se seca con etanol/benceno (80:20) y los disolventes se separan por decantación del residuo oleoso. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se extrae una vez con 40 ml de agua y una vez con 20 ml de agua.
30

413639



1 Los extractos acuosos pardos se combinan y valoran sucesiva-
mente por adición gota a gota de 30 ml de ácido clorhídrico
1 N y 30 ml de ácido clorhídrico 2 N. Precipita un aceite
5 pardo y las aguas madres se separan por decantación. Se aña-
den con agitación 18 ml de ácido clorhídrico concentrado a
las aguas madres y el producto de reacción, hidrocloreto de
3,4-dihidroxi-N-[3-(3-hidroxifenil)-n-propil]-β-fenetilamina
se forma como aceite amarillo pálido. La mezcla se refrigera
y el líquido que sobrenada se separa del producto por decan-
10 tación. Se disuelve el producto en etanol y la solución se
evapora a sequedad. El producto residual, en forma de aceite
amarillo, se lava repetidas veces con una mezcla de alcohol
y benceno, se seca a fondo y después se cristaliza de acetona,
15 fundiendo alrededor de 142-144°C. El espectro de resonancia
magnética nuclear del material cristalino concuerda con la
estructura del producto.

EJEMPLO 7

Preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(3,4-dihidroxifenil)-n-pro-
pil]-β-fenetilamina

20 Se hace reaccionar 3,4-dimetoxifenetilamina con
ácido β-(3,4-dimetoxifenil)propiónico y el producto de reac-
ción, N-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3,4-dimetoxifenilpropionami-
da, se reduce bajo nitrógeno con borano en tetrahidrofurano
anhidro. La amina secundaria producida en la reducción, 3,4-
25 dimetoxi-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-n-propil]-β-fenetilamina,
se hace reaccionar con ácido bromhídrico al 48 % en ácido acéti-
co glacial calentando a la temperatura de reflujo durante 3
horas, para dar el hidrobromuro de 3,4-dihidroxi-N-[3-(3,4-
30 dihidroxifenil)-n-propil]-β-fenetilamina, que funde a 176-
178°C aproximadamente.

413639

12



1

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{22}BrNO_4$:

Teórico : C, 53,14; H, 5,77; N, 3,65

Encontrado: C, 52,96; H, 5,56; N, 3,42

EJEMPLO 8

5

Resolución de 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina

10

A una solución de 448 g (1,19 moles) de monohidrato de ácido dibenzoil-d-tartárico en 500 ml de etanol caliente al 90 % se añaden 409,8 g (1,19 moles) de 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina. Al enfriar se forma un precipitado cristalino de la sal de d-amina de d-ácido. Se filtra la sal y se lava dos veces con 1500ml cada vez de acetato de etilo antes de secar para dar 245,8 g de producto que funde a unos 169-171°C.

15

Las aguas madres del precipitado anterior se evaporan a sequedad y el residuo se suspende en una mezcla de agua y etanol. La suspensión se alcaliniza fuertemente por adición de hidróxido sódico y la amina libre que se forma se extrae con éter. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad dando 236,4 g de la amina secundaria libre.

20

La totalidad de la amina libre se agrega a una solución de 258 g de monohidrato de ácido dibenzoil-l-tartárico en 3 litros de etanol al 90 %. La sal cristalina de l-amina de l-ácido forma un precipitado y se filtra. El material se recrystaliza seis veces de 11 litros aproximadamente de alcohol para dar 189,5 g del producto que funde a unos 177°C.

25

30

La sal de ácido dibenzoil-l-tartárico de l-3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina preparada en la forma antes descrita se disuelve en una mezcla



413639

1 de agua y etanol y la solución se alcaliniza fuertemente por adición de hidróxido sódico. La l-amina libre se extrae con éter y el extracto se seca y evapora para dar 121,3 g de la amina libre.

5 La amina libre se disuelve en una mezcla de 1455 ml de ácido bromhídrico al 48 % y 3639 ml de ácido acético glacial y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a vacío y el residuo se lava cuatro veces con etanol-benceno
10 antes de secar para dar hidrobromuro de l-3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina.

La amina fenólica en forma de hidrobromuro se purifica y convierte en el hidrocloreuro por recristalización de ácido clorhídrico 4 N a ebullición. El hidrobromuro se disuelve en ácido clorhídrico 4 N a ebullición y se añade carbón activo a la solución. Después de agitar se filtra el carbón activo y el filtrado caliente se calienta de nuevo hasta la temperatura de ebullición para redissolver la sal precipitada. Al enfriar se obtienen 123,5 g de hidrocloreuro de l-3,4-
15 dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina que funde a 197-198°C después de secar.

Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$:
Teórico : C, 63,99; H, 7,16; N, 4,15; Cl, 10,49
Encontrado: C, 63,69; H, 7,12; N, 4,09; Cl, 10,55.
25 Rotación específica: $[\alpha]_{365}^{30} - 39,4$ (c = 8,8154 mg/l de metanol).

La sal de d-amina de d-ácido obtenida en la forma descrita se convierte en la metoxi-d-amina con una base, de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito para el isómero l. La amina libre se disuelve en éter y se convierte
30 en el hidrocloreuro con cloruro de hidrógeno. El hidrocloreuro

413639

- 29 -



1 se filtra y recristaliza cuatro veces de etanol/éter para obtener el hidrocloreto de d-3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina que funde a unos 147-148°C.

Análisis elemental para $C_{21}H_{29}NO_3 \cdot HCl$:

5 Teórico : C, 66,39; H, 7,96; N, 3,69

Encontrado: C, 66,52; H, 7,70; N, 3,84

La d-metoxiamina se convierte en la amina fenólica con ácido bromhídrico en ácido acético glacial y se obtiene como hidrocloreto purificado por recristalización de ácido clorhídrico 4 N a ebullición, de acuerdo con los procedimientos antes descritos para el isómero l. El hidrocloreto cristalino del isómero d así obtenido funde a unos 197-198°C y tiene una rotación específica de $[\alpha]_{365}^{30} + 38,4$.

EJEMPLO 9

15 Preparación de 3,4-dihidroxi-N-[2-(3-hidroxifenil)-1-metiletil]-

α-metil-β-fenetilamina

Una solución de 29,2 g (0,15 moles) de 3,4-dimetoxifenil-isopropilamina y 24,6 g (0,15 moles) de 3-metoxifenilacetona en 1 litro de benceno conteniendo 1 g de ácido p-toluensulfónico se calienta a la temperatura de reflujo en un matraz de fondo redondo, provisto de un separador de agua Dean-Stark. Cuando se ha recogido la cantidad teórica de agua, la mezcla de reacción se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 250 ml de etanol y a la solución se añade catalizador de paladio al 5 % en carbón. La mezcla que contiene la imina metoxilada se hidrogena a una temperatura de 50°C durante 5 horas. Se filtra el catalizador y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en éter y la solución se satura con cloruro de hidrógeno. Por adición de acetona seca a la solución etérea precipita el hidrocloreto de 3,4-dimetoxi-N-

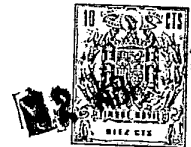
20

25

30

413639

- 30 -



1 [2-(3-metoxifenil)-1-metiletil]- α -metil- β -fenetilamina. Se
filtra la sal y se tritura con acetona seca. La sal funde a
unos 161-163°C después de dos recristalizaciones de etanol-
éter.

5 Análisis elemental para $C_{21}H_{29}NO_3 \cdot HCl$:

Teórico : C, 66,39; H, 7,96; N, 3,69

Encontrado: C, 66,46; H, 7,95; N, 3,98

El hidrocioruro de amina metoxilado así preparado
se disuelve en una mezcla de 420 ml de ácido acético glacial
10 y 168 ml de ácido bromhídrico al 48 % y la solución se calien-
ta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se
evapora a sequedad y el residuo se lava con etanol/benceno.
Después el residuo se disuelve en agua y la solución se lava
con acetato de etilo. A la solución acuosa se añaden 70 ml de
15 ácido bromhídrico al 12 % para formar un precipitado blanco.
Se filtra el precipitado y al filtrado se añaden sucesivamen-
te porciones de 5 ml de ácido bromhídrico al 24 % y al 36 %
seguido de 25 ml de ácido bromhídrico al 48 %. Al refrigerar
se forma un aceite de color rosa. Se añaden otros 25 ml de
20 ácido bromhídrico al 48 % y mediante siembra cristaliza el
aceite. Se combinan los precipitados y se recristalizan de
etanol-éter para dar hidrobromuro de 3,4-dihidroxi-N-[2-(3-
hidroxifenil)-1-metiletil]- α -metil- β -fenetilamina que funde
alrededor de 116°C.

25 Análisis elemental para $C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HBr$:

Teórico : C, 56,55; H, 6,33; N, 3,66

Encontrado: C, 56,33; H, 6,39; N, 3,48

EJEMPLO 10

30 Los compuestos proporcionados por esta invención
también pueden ser administrados sublingualmente. Se realizó



1 un experimento para determinar si la 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-
hidroxifenil)-1-metil-n-propil]- β -fenetilamina, denominada en
adelante dobutamina, administrada sublingualmente a un perro
anestesiado aumentaría la contractilidad cardiaca. La aneste-
5 sia se indujo en el perro por administración intravenosa de
tiopental sódico, 15 mg/kg, y se mantuvo con administración
intravenosa de fenobarbital sódico, 100 mg/kg. Los nervios
del vago se cortaron al nivel de la laringe. El perro se in-
tubó y mantuvo bajo una respiración a presión positiva, se
10 abrió el tórax y el arco del medidor de tensión se suturó a
la superficie del ventrículo derecho para la medida de la
contractilidad cardiaca.

Se colocaron 100 mg de hidrocloreuro de dobutamina
en polvo bajo la lengua del perro. Dentro de los 10 minutos
15 siguientes, la contractilidad cardiaca comenzó a aumentar y
continuó aumentando durante los 110 minutos siguientes.

Aumento de la tensión contráctil cardiaca desde 0 por admi-
nistración de la droga

20	Minutos después de la administración	10	20	40	60	70	90	110	120
	% de variación en la tensión	2	6	17	27	32	36	38	36

25 Cuando la dobutamina residual se eliminó de la bo-
ca del perro por lavado, 150 minutos después de la administra-
ción inicial, la contractilidad cardiaca disminuyó rápidamente.

30



413639

1 Disminución de la tensión contráctil cardiaca después de lavar al cabo de 150 minutos después de la administración

Minutos después del lavado	10	20	30	40
% de variación en la tensión	25	14	12	7

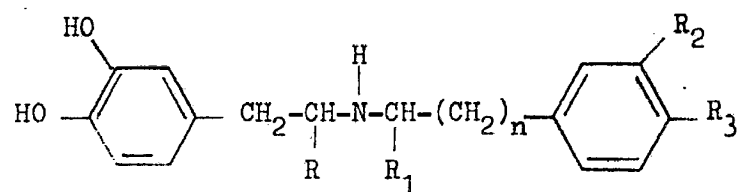
5 La magnitud del aumento de la contractilidad era comparable al aumento que cabría esperar de una infusión intravenosa de la dobutamina comprendida entre 2 y 5 µg/kg/min.

10 El experimento no dejó ninguna duda de que la dobutamina fué absorbida y produjo un aumento sustancial en la contractilidad cardiaca.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto derivado de dopamina de fórmula I



20 donde R y R₁ son hidrógeno o metilo, siendo por lo menos uno de los radicales R o R₁ hidrógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o hidroxilo, siendo por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ hidroxilo; n es 1 o 2 y, cuando n es 1 y R₂ y R₃ son ambos hidroxilo, entonces R o R₁ es metilo; y las sales de adición de ácidos minerales del mismo, farmacéuticamente aceptables,

25 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar con ácido bromhídrico un compuesto de fórmula II

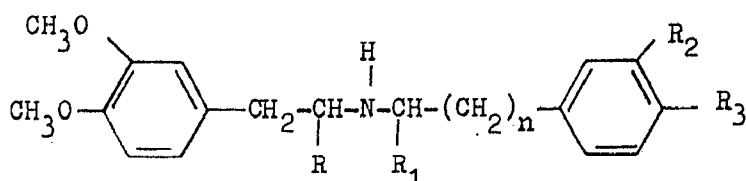
30

MG

413639



1



5

donde R y R₁ son hidrógeno o metilo, siendo por lo menos uno de los radicales R o R₁ hidrógeno; R₂ y R₃ son hidrógeno o metoxi, siendo por lo menos uno de los radicales R₂ o R₃ metoxi; n es 1 o 2; y, cuando n es 1 y R₂ y R₃ son ambos metoxi, entonces R o R₁ es metilo y opcionalmente convertirlo en sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por calentar a reflujo la metoxiamina secundaria de fórmula II con ácido bromhídrico concentrado, en presencia de un disolvente inerte.

15

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina, caracterizado por hidrogenar catalíticamente una mezcla de reacción que contiene 1-(4-metoxifenil)-3-butanona y homoveratrilamina en un disolvente inerte para formar 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]fenetilamina y hacer reaccionar la trimetoxiamina secundaria así obtenida con ácido bromhídrico.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por hacer reaccionar 3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propilamina y ácido 3,4-dimetoxifenilacético, reducir la 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-metoxifenil-1-metil-n-propil)-acetamida así obtenida con borano y hacer reaccionar la 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina resultante con ácido bromhídrico.

25

30

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1

ME

413639



1 ó 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxife-
nil)-1-metil-n-propil]-β-fenilamina, caracterizado por ha-
cer reaccionar p-metoxifenil-propenil-cetona con homovera-
trilamina, en presencia de un disolvente inerte, hidrogenar
5 catalíticamente la 3-(3,4-dimetoxifeniletilamino)-1-(4-meto-
xifenil)-butan-1-ona así obtenida, precipitar como producto
de la hidrogenación catalítica el hidrocloruro de 3,4-dime-
toxi-N-[3-(4-metoxifenil)-1-metil-n-propil]-β-fenetilamina y
tratar el producto con bromuro de hidrógeno.

10 6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(4-hidroxife-
nil)-n-propil]-α-metil-β-fenetilamina, caracterizado por ha-
cer reaccionar ácido β-(p-metoxifenil)propiónico y α-metilho-
moveratrilamina, reducir la 3-(4-metoxifenil)-N-(3,4-dimeto-
15 xi-α-metil-β-fenetil)propionamida así obtenida con borano y
tratar la 3,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxifenil)-n-propil]-α-me-
til-β-fenetilamina producida por la reducción con bromuro de
hidrógeno.

20 7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(3-hidroxife-
nil)-n-propil]-β-fenetilamina, caracterizado por hacer reac-
cionar 3,4-dimetoxifenetilamina y bromuro de 3-(3-metoxife-
nil)-n-propilo y tratar la 3,4-dimetoxi-N-[3-(3-metoxifenil)-
25 n-propil]-β-fenetilamina así obtenida con bromuro de hidró-
geno.

30 8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[3-(3,4-dihidroxi-
fenil)-n-propil]-β-fenetilamina, caracterizado por hacer reac-
cionar 3,4-dimetoxifenetilamina y ácido β-(3,4-dimetoxifenil)
propiónico, reducir la N-(3,4-dimetoxifeniletil)-3,4-dimeto-

ME

413639

12



1 xifenilpropionamida así obtenida con borano y hacer reaccio-
nar la 3,4-dimetoxi-N-[3-(3,4-dimetoxifenil)-n-propil]-β-fe-
netilamina resultante con ácido bromhídrico.

5 9. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
o 2 para la preparación de 3,4-dihidroxi-N-[2-(3-hidroxife-
nil)-1-metiletil]-α-metil-β-fenetilamina, caracterizado por
hacer reaccionar 3,4-dimetoxifenil-isopropilamina y 3-meto-
xifenilacetona, hidrogenar la amina metoxilada resultante pa-
ra dar 3,4-dimetoxi-N-[2-(3-metoxifenil)-1-metiletil]-α-me-
10 til-β-fenetilamina y tratar la imina metoxilada así formada
con ácido bromhídrico.

15 10. Un procedimiento según cualquiera de las pre-
cedentes reivindicaciones, caracterizado por resolver una
mezcla racémica de un compuesto de fórmula II y después hacer
reaccionar individualmente las aminas d y l resueltas con
ácido bromhídrico para obtener las correspondientes aminas
fenólicas d y l.

20 11. Se reivindica por último como objeto sobre -
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DERI-
VADO DE DOPAMINA".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cin-
co páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de abril 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

ME

30