

416210

416210



Int. Cl.: C07C/A61K

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

por veinte años,  
para todo el territorio español, por "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DE LA FENETILAMINA", cuyo privilegio se solicita a favor de la entidad nacional LABORATORIOS ROBERT, S.A., domiciliada en Barcelona, Avda. San Antonio María Claret, 158-164, y cuyos inventores son los ciudadanos españoles, D. Carlos Ferrer Salat, domiciliado en Barcelona, calle Monasterio, 23, D. Jorge Ferrer Batlles, domiciliado en Barcelona, calle Vallmajor, 18 y D. Pedro Axerio Agnesetti, domiciliado en Barcelona, calle Provenza, 420, los cuales han hecho cesión de todos sus derechos sobre esta patente a la entidad solicitante.

M E M O R I A   D E S C R I P T I V A

La presente invención tiene por objeto la prepa

**POOR  
QUALITY**



416210

5 ración del derivado monometilado de la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina, introduciendo una importante modificación en el método de Docker y Becker ("Ann." 395, 362, 1913) y que fue aplicado por B.L.Zenitz, E.B. Macks y Moore ("J. Am. Chem. Soc.", 70, 955, 1948) para monometilar la dimetil-fenetilamina.

El compuesto obtenido es una amina simpaticomimética con actividad presora característica de aplicación en el tratamiento de estados hipotensivos.

10 El método antes indicado tiene varios inconvenientes. En efecto, según este método la base de Schiff que se forma entre la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina y el benzaldehído debe someterse a la acción del yoduro de metilo en autoclave durante un período de 20-  
15 25 horas. La sal de amonio cuaternario que se produce es sólida, resultando difícil y engorroso sacarla del autoclave donde se efectuó la operación. Después de la formación de dicha sal cuaternaria se debe hidrolizar, liberándose benzaldehído y ácido iodhídrico.  
20

El procedimiento objeto de esta solicitud resulta por el contrario fácil de realizar y está desprovisto de los inconvenientes a los que hemos aludido en cuanto la metilación, a medida que se va efectuando, se acompaña de la separación de benzaldehído, obteniéndose al final el compuesto monometilado deseado, exento de producto dimetilado, lográndose la transformación completa de la amina primaria en secundaria si la proporción de la base de Schiff y del agen  
25

416210

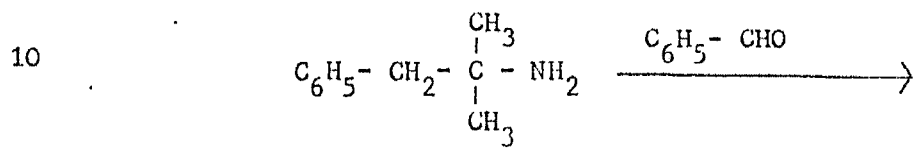


te metilante ha sido adecuada.

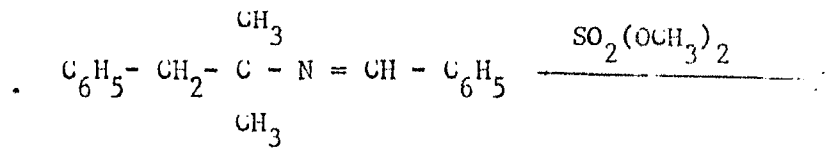
El nuevo agente metilante escogido es el sulfato de metilo, que actúa sobre la base de Schiff, obtenida tratando la  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina con benzaldehído, según las siguientes reacciones:

5

(I)

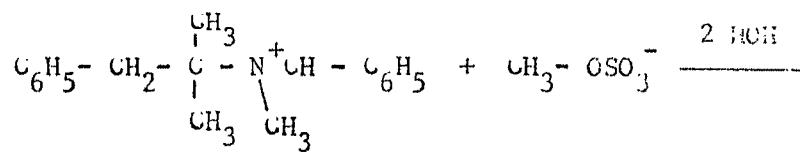


15



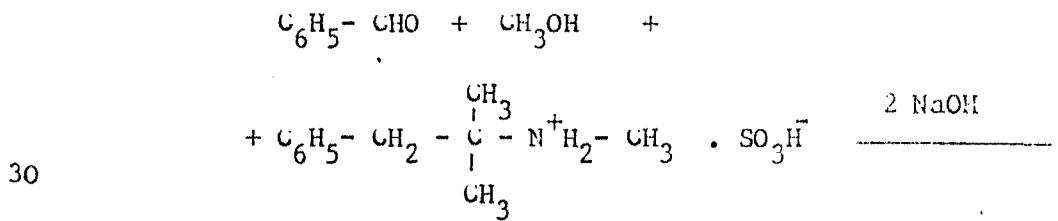
20

(II)



25

(III)

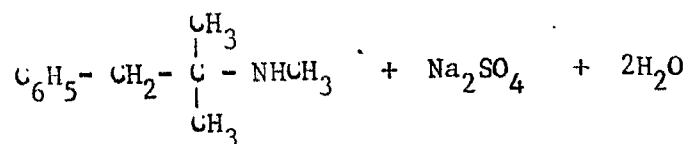


416210

-4-



(IV)



5

10

15

Para la realización práctica del invento no se precisa ningún aparato especial sino simplemente un reactor de vidrio provisto de agitación mecánica y refrigerante de reflujo. Se coloca la base de Schiff a que hemos aludido en el reactor de vidrio, y sobre la misma se agrega una solución bencénica que contenga la cantidad equivalente de sulfato de metilo en la proporción de un equivalente de base de Schiff por uno de sulfato de metilo. Se calienta la solución obtenida al principio hasta la ebullición del benceno durante 1-3 horas, produciéndose las transformaciones (II) y (III) descritas anteriormente.

20

A medida que la reacción se va produciendo, se aprecia al principio un enturbamiento y luego, poco a poco, la separación de dos fases líquidas no miscibles, constituidas, la inferior por la sal ácida de  $\alpha, \alpha$ -dimetil-fenetil-N-metilamina, mientras que el benzaldehído queda retenido en la solución bencénica.

25

30

Terminado el período de reacción se deja enfriar y se separa la fase inferior de la solución bencénica. Se agrega agua y se hace una extracción con éter. Se desecha el éter, la fase acuosa se destila unos minutos en corriente de vapor con el fin de arrastrar las últimas trazas de benzaldehído que pudieran estar todavía retenidas por la sal ácida de la amina monometilada.

416210

-5-



5 da. Se enfría y se agrega un exceso de solución de so-  
sa cáustica, con lo cual se libera la amina monometi-  
lada que se extrae del medio con benceno. Se lava la  
solución bencénica con solución saturada de cloruro  
sódico y se deseca sobre potasa cáustica. Se evapora  
el benceno y el residuo se rectifica al vacío. El -  
rendimiento suele ser del 85% del previsto por la -  
teoría.

10 A título ilustrativo no limitativo dentro de la  
esencia de la invención, se describe un ejemplo refe-  
rido al posible camino para su obtención según las -  
líneas del procedimiento preconizado, industrializa-  
ble, naturalmente, empleando mayores cantidades a las  
expuestas.

15 Ejemplo 1.- La base de Schiff que se obtiene ca-  
lentando a b.m. proporciones equimoleculares de  $\alpha,\alpha$ -  
-dimetil- $\beta$ -fenetilamina y benzaldehído, después de  
destilada a presión reducida, se coloca en un reac-  
tor de vidrio de 1 litro provisto de agitación mecá-  
nica y refrigerante de reflujo. Las proporciones de  
20 la base de Schiff debe ser la de 118 gr equivalente  
a 74,5 gr (0,5 M) de  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina. Se  
guidamente se agrega una solución de 75,6 gr (0,6 M)  
de sulfato de metilo, recién destilado, disuelto en  
25 100 cc de benceno anhidro. Se calienta a reflujo du-  
rante 3 horas bajo intensa agitación mecánica. La -  
mezcla, al principio transparente, se va lentamente  
enturbando, separándose una fase líquida que va au-  
mentando con el tiempo de la reacción, y que se sepa

416210

-6-



ra en el fondo de reactor cuando se interrumpe la -  
agitación. El aceite está constituido por el compues-  
to que hemos señalado en la reacción (III).

5 Terminado el calentamiento de la mezcla se deja  
enfriar, se agregan 100 cc de agua y se separa la f.  
se bencénica en la cual se encuentra disuelta la ma-  
yor parte del benzaldehído que se ha ido separando -  
durante la reacción. La fase acuosa se extrae una so-  
la vez con 200 cc de éter. La fase etérea, despues -  
10 de separada, se desecha. Se inyecta vapor, cambiando  
el refrigerante ascendiente por otro descendiente, -  
con el fin de arrastrar el poco éter que quedó disuel-  
to en la fase acuosa y las últimas trazas de benzal-  
dehído.

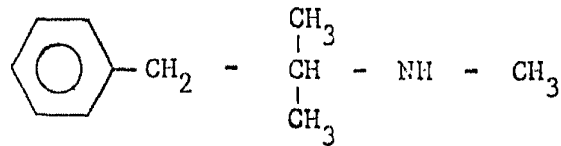
15 Se enfría y se agrega agitando un exceso de solu-  
ción de hidróxido sódico al 40% (unos 300cc). Se en-  
fría y se extrae con benceno la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fene-  
til-N-metilamina que se había separado. Se lava la so-  
lución bencénica con solución saturada de cloruro sód-  
20 dico y se deseca sobre potasa cáustica. Por evapora-  
ción del benceno queda un residuo que se destila al  
vacío.

A la presión de 5 mm de Hg y en el intervalo de  
temperatura 85-86°C destila la amina monometilada con  
25 un rendimiento del 85% sobre el previsto por la teor-  
ría.

El producto obtenido es la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fene-  
til-N-metilamina, de peso molecular 163,25, fórmula  
empírica  $C_{11}H_{17}N$  y desarrollada:

4-3210

-7-



5 Es un líquido de reacción básica. Soluble en álcalis y éter. Prácticamente insoluble en agua.

La  $DL_{50}$  determinada por vía intraperitoneal en ratón es de 110 mg/kg.

10 El producto de la invención es una amina simpaticomimética con actividad presora utilizada para el tratamiento de la hipotensión y también como descongestionante nasal.

15 La respuesta presora y el efecto sobre el corazón del perro intacto o vagotomizado, muestra que la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetil-N-metilamina (Mefentermina) tiene unos efectos estrechamente relacionados con la l-efedrina tanto en el aspecto cuali como cuantitativo. Aunque es aproximadamente 100 veces menos potente que la adrenalina, la duración de la acción a dosis equipresoras es de 3 a 5 veces más larga. A diferencia de la adrenalina, la mefentermina causa taquifilaxia por lo que los perros muestran progresivamente una disminución de la respuesta presora e incluso completa reversión de los efectos después de repetidas inyecciones intramusculares.

20

25

Sobre la base de los estudios en perros se deduce que la acción presora de la mefentermina en el hombre es debida primariamente a un incremento de la contrac



416210

tilidad del miocardio con pequeño efecto sobre la resistencia arteriolar periférica.

5 Estudios de la acción vasopresora en normotensos no anestesiados muestra, sin embargo, que la acción es doble. El efecto inicial es un incremento del rendimiento cardíaco, que ocurre dentro de los 20 minutos después de la administración de la droga; el efecto secundario es la elevación de la resistencia arteriolar periférica que tiene lugar 20-30 minutos después de la administración.

10 Sé ha demostrado que en el tratamiento de la hipotensión durante la anestesia espinal la mefentermina ejerce una acción selectiva sobre el sistema cardiovascular. Cuando el rendimiento cardíaco inicial es pequeño hay un incremento significativo del rendimiento después de la administración de mefentermina; cuando es alto, en cambio el aumento del rendimiento cardíaco es mínimo y la elevación de la presión arterial es el resultado de un incremento en la resistencia arteriolar periférica.

20 La instilación nasal de mefentermina constriñe los pequeños vasos sanguíneos de la mucosa con incremento del espacio de aire en el conducto nasal.

25 La mefentermina al estado de sulfato, se utiliza como una droga presora en variados estados hipotensivos. Es efectiva en el shock acompañado de infarto de miocardio, hipotensión en pacientes bajo anestesia espinal, etc.. En estos casos la droga se administra intramuscular o intravenosamente.

416210



5 La respuesta presora despues de la administración intramuscular es evidente a los 5-10 minutos y dura de 1 a 2 horas. Ciertas arritmias cardíacas pueden ser abolidas por administración intravenosa de sulfato de mefentermina.

La administración oral del sulfato de mefentermina es efectiva en el tratamiento de la hipotensión postural.

10 Como descongestionante de la mucosa nasal se utiliza el sulfato de mefentermina en forma de soluciones isotónicas al 0,5%. La mefentermina base, que es volátil, se utiliza como descongestionante nasal por inhalación.

15 Los efectos secundarios producidos por la mefentermina son mínimos y resultan de la estimulación central. Algunos pacientes pueden mostrar ansiedad.

Al igual que la adrenalina, la mefentermina está contraindicada en el tratamiento de la hipotensión inducida por olorpromazina.

20 La dosis usual del sulfato de mefentermina administrada por vía parenteral es de 20 mg. En el tratamiento del shock acompañado de infarto de miocardio se utiliza a la dosis de 60 mg.

25 El compuesto obtenido según el proceso de la invención puede administrarse mezclándolo con los excipientes adecuados en forma de soluciones nasales e inyectables, elixir, etc..

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica

416210

-10-



5 por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en la siguiente nota reivindicatoria, que extracta, resume y completa a la memoria que antecede.

#### NOTA REIVINDICATORIA

10 1ª.- "Procedimiento de fabricación de un derivado de la fenetilamina, caracterizado esencialmente por hacer reaccionar la base de Schiff, obtenida al hacer reaccionar la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina y el benzal-

15 dehído, con el sulfato de metilo en solución bencénica o en cualquier otro solvente no polar que tenga, si- embargo, la propiedad de disolver el sulfato de meti-

lo, la base de Schiff al principio y, sucesivamente, el benzaldehído que va separándose durante el trans-

curso de la reacción.

20 2ª.- Procedimiento de fabricación de un derivado de la fenetilamina, según la reivindicación 1ª, caracte-

terizado por separarse durante la reacción benzaldehído y alcohol metílico los cu

do y alcohol metílico los cu quedan retenidos en la solución bencénica, mientras que la sal de amina

25 secundaria que se ha formado queda sin disolver.

3ª.- Procedimiento de fabricación de un derivado de la fenetilamina, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado esencialmente por separarse del producto de reacción, con gran facilidad, los productos

kg

416210



secundarios de la misma (benzaldehído y alcohol metílico), los cuales pasan a la fase bencénica separándose por simple decantación de la sal ácida de la amina monometilada.

5           4a.- Procedimiento de fabricación de un derivado de la fenetilamina, según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por separar al final la amina monometilada al estado de base, con una solución de hidróxido sódico o potásico, obteniéndose después de su extracción, desecación y destilación, un compuesto monometilado de la  $\alpha, \alpha$ -dimetil- $\beta$ -fenetilamina con un rendimiento del 85% sobre el previsto por la teoría.

10           5a.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN DERIVADO DE LA FENETILAMINA".

15           Todo ello tal y conforme queda descrito y reivindicado en la memoria y nota que antecede y que consta en conjunto de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20           Madrid. 23 JUN. 1973

PASCUAL CIVILLO  
E.F.

Firmado Francisco Cárdenas

129