

437,778

19 MAYO 1975

P.- 60.494

P 24 28 625.7

y P 24 11 406.5

Int. Cl. A. 007C; 007F // A6/A

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE ARALQUILAMINAS".

(Clase Internacional)

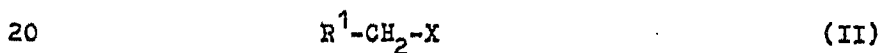
1 Hexilaminas substituidas, tales como el 2-isopropil-amino-6-metilheptano y la N-2-ciclohexiletíl-hexilamina, ya fueron aplicados como medicamentos con efecto antihistaminico, respectivamente vasodilatador, en forma de sus hidrocioruros.

5 La alquílación, en medio reductor, de aminas, p.ej. con un exceso de hidruro cianobórico de sodio y formaldehído en acetonitrilo, con formaldehído y ácido fórmico o con formaldehído, hidrógeno y paladio sobre carbón en presencia de agua, es conocida, siendo conocidas asimismo la reacción de amina con sodio en piridina y la etilación del grupo amino con etileno.

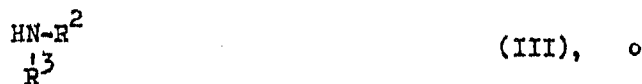
Ahora bien se ha encontrado un procedimiento para la producción de aralquilaminas del grupo: tales de la fórmula I



15 y sus sales de adición de ácidos mono o polibásicos fisiológicamente tolerables, cuyo procedimiento se caracteriza porque se hacen reaccionar A) compuestos de halogeno-, alquil- o arilsulfoniloxi y B) aminas, correspondiendo a) el componente A) a la fórmula II



y el componente B) a la fórmula III,



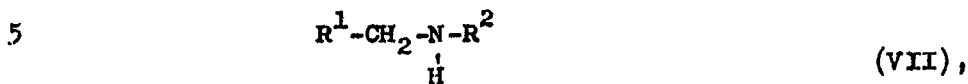
b) el componente A) a la fórmula IV



y el componente B) a la fórmula V

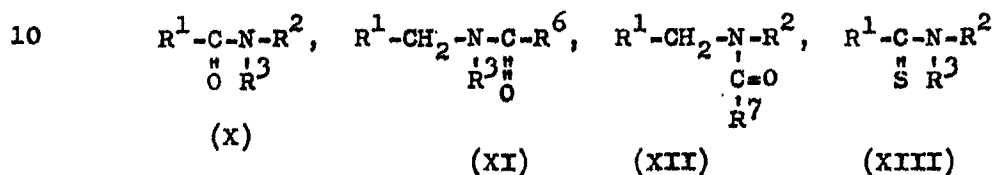


c) el componente A) a la fórmula (VI) $X-R^3$
y el componente b) a la fórmula VII



o

d) se someten a la reducción amidas de ácidos de las fórmulas X hasta XIII



o

e) se someten a la alquilación en sí conocida aminas de la fórmula VII, p.ej. con ésteres alquílicos de ácido sulfúrico,

15

f) reacción de un compuesto de la fórmula II, en la que X es un grupo aldehído, con aminoheptano de la fórmula III, que a continuación es reducido de manera en sí conocida representando en las fórmulas

20

R^1 un radical fenilo substituido que contiene como substituyentes 2 a 4 radicales alquilo iguales o diferentes con 1 a 4, pero con en total no más de 6 átomos de carbono, estando los substituyentes alquilo, situados eventualmente en la posición para, separados de por lo menos otro radical alquilo por un átomo C de anillo, o que contiene 1 o 2 átomos de halógeno o grupos nitro, estando los substituyentes fluor eventualmente presentes dispuestos en la posición para y, habiendo 2 substituyentes halógenos, éstos están dis

25

1 puestas en la posición orto solamente, refiriéndose las mencionadas posiciones para y orto cada vez al grupo aminometileno substituido;

R² un radical alquilo ramificado o no con 4 a 10 átomos de carbono, pero por lo menos 4 en una cadena, presentándose la cadena en forma de una cadena alquilo ininterrumpida y/o de una cadena alquilo substituida por un grupo hidroxilo, y

5 a) presentándose eventuales ramificaciones en la posición β con relación al átomo N tan solo conjuntamente con por lo menos una ramificación ulterior, y

10 b) conteniendo la cadena alquilo a lo sumo tres ramificaciones, y

c) siendo un radical alquilo único en la posición alfa con relación al átomo N siempre metilo, y

15 R³ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido por un grupo dialquilfosfinilo de la fórmula



en la cual R⁴ y R⁵ significan cada vez un radical alquilo con en total 2 a 6 átomos de carbono, pero R³ en los casos c) y e) no es hidrógeno, y

25 R⁶ tiene el mismo significado que R², pero un átomo C menos que R²;

1 R^7 un radical alquilo con hasta 3 átomos de carbono que puede estar substituido por un grupo dialquilfosfinilo de la fórmula



X un grupo halógeno, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, y los compuestos obtenidos se aíslan como tales o se hacen reaccionar con ácidos fisiológicamente tolerables a formar los respectivos compuestos de adición de ácidos.

Mediante el procedimiento según la invención y las aminas terapéuticamente eficaces así preparadas, puede ampliarse la base de aminas substituidas para fines terapéuticos.

Convenientemente, en los compuestos producidos según la invención, R^1 es un radical fenilo que está substituido por 3 radicales alquilo en las posiciones orto, orto y para.

El radical R^2 es ventajosamente un radical alquilo substituido con 5 a 8, preferiblemente con hasta 7 átomos de carbono, el cual es exento de interrupciones por oxígeno. Este radical alquilo R^2 puede tener un grupo metilo también en la posición vecina al átomo de nitrógeno.

Muchas veces son particularmente bien apropiados tales compuestos en los cuales R^2 es un radical alquilo puro, pero ramificado con a lo sumo tres ramificaciones, en el cual los substituyentes alquilo son vecinos o están separados uno de

1 otro por 1, 3, 4 o 5 átomos C ulteriores de la cadena princi-
pal. Son muy bien apropiados tambien los compuestos en los cua-
les R^2 es una cadena alquilo no ramificada con 4 a 6 u 8 a 10
5 átomos de carbono, la cual está interrumpida por un átomo de
oxígeno etéreo. Tambien los compuestos en los cuales R^2 es un
radical alquilo ramificado interrumpido por un átomo de oxígeno
etéreo, tienen buenas propiedades.

En el caso de las aralquilaminas producidas según el in-
vento, se trata de compuestos hasta ahora no descriptos que
10 como tales o convenientemente en forma de compuestos de adición
de ácidos fisiológicamente tolerables pueden ser aplicados para
fines terapéuticos. Los compuestos producidos según se reivin-
dica, muestran efectos vasotonificantes, impermeabilizantes de
capilares y/o antiarrítmicos. Ácidos fisiológicamente tolerables
15 son p.ej. ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido
nitríco, ácido fosfórico, ácido sulfúrico; ácidos sulfónicos,
tales como ácido ciclohexilsulfamínico; ácidos carboxílicos,
tales como ácido glucónico, ácido cítrico, ácido maléico o
ácido adípico.

20 Compuestos apropiados de la fórmula II son: cloruro de
3,4,5-trimetilbencilo, cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo, bromuro
de 2,3,5,6-tetrametilbencilo, yoduro de 4-ter-butyl-2,6-dimetil-
bencilo, cloruro de 3-ter-butyl-6-metil-bencilo, cloruro de
4-clorobencilo, cloruro de 3-cloro-bencilo, cloruro de 2-cloro-
25 bencilo, cloruro de 2,6-diclorobencilo, cloruro de 3-bromobencilo,
cloruro de 2-bromobencilo,

1 cloruro de 4-nitrobencilo, éster de ácido 2,4,6-trimetilbencil-
toluensulfónico o cloruro de 4-fluorbencilo.

Compuestos apropiados de la fórmula IV son, p.ej.: 1-, 2-
o 3-cloro-, bromo- o yodo-pentano, -hexano, -heptano, -octano,
5 -nonano, -decano, 1-cloro-4-metil-pentano, 1-cloro-2-etil-hexano,
2-cloro-3-metil-pentano, 2-yodo-6-metil-heptano, 2-cloro-5-
hidroxi-5-metil-heptano, 2-bromo-2,4,4-trimetilpentano, ^{éter/}3-cloro-
propil-etílico, éter 3-cloro-propil-butílico, éter 3-cloro-
propil-hexílico, éter 3-cloro-propil-isopropílico y éster de
10 de ácido heptil(2)-toluensulfónico.

Como compuestos de la fórmula VI, pueden aplicarse p.ej.:
yoduro de metilo, bromuro de propilo, cloruro de n- o iso-butilo,
cloruro de butilo y cloruro de dimetilfosfinilmetilo.

Aminas apropiadas de la fórmula III son p.ej.: los diver-
15 sos 1-, 2- o 3-aminopentanos, -aminohexanos, -aminoheptanos,
-aminooctanos, -aminononanos, -aminodecanos, tales como los
compuestos normales o los siguientes compuestos ramificados:
1-, 2- o 5-amino-4-metil-pentanos, 1-amino-2-etil-hexanos
2-amino-3-metil-pentanos, 2-amino-5-metil-hexanos, 2-amino-
20 4-metil-hexanos, 2-amino-6-metil-heptanos, 2-amino-5-hidroxi-
5-metil-heptanos, 2-amino-2,4,4-trimetil-pentanos, éter 3-amino=
propil-hexílico, éter 3-aminopropil-etílico, éter 3-aminopropil-
isopropílico, 2-metil-amino-heptano, 2-propilamino-heptano,
2-dimetilfosfinilmetil-aminoheptano, 2-amino-n-nonano, 2-amino-
25 n-decano, 3-amino-n-octano, 2-amino-7-metil-octano, 2-amino-

1 3,6-dimetilheptano.

Como aminas de la fórmula V, a título de ejemplo, se mencionan: 3,4,5-trimetil-bencilamina, 2,4,6-trimetil-bencilamina, 2,3,5,6-tetrametil-bencilamina, 4-ter-butyl-2,6-dimetil-
5 bencilamina, 3-ter-butyl-6-metil-bencilamina, 4-fluorbencilamina, 3-clorobencilamina, 4-clorobencilamina, 2-clorobencilamina, 2,6-diclorobencilamina, 3-bromobencilamina, 2-bromobencilamina, 4-nitrobencilamina, pero también las correspondientes aminas secundarias que en el átomo de nitrógeno están
10 substituidas, p.ej. por un radical metilo, etilo, propilo, dimetilfosfinilmetilo o dimetilfosfinilpropilo.

Una amina de la fórmula VII es p.ej. 2-(2,4,6-trimetilbencil)-aminoheptano.

Las reacciones según los modos operativos a) hasta e) pueden proceder convenientemente en disolventes. Según el modo
15 operativo a), son apropiados disolventes inertes para los componentes de reacción, tales como alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono, hidrocarburos aromáticos, p.ej. benceno, tolueno, xileno, metileno⁵¹ o dimetilformamida. Esto es el caso particularmente en la reacción en presencia de ésteres alquílicos de ácidos
20 minerales o de ácidos sulfónicos orgánicos, haciéndose reaccionar ventajosamente en presencia de un aceptor de ácidos, p.ej. de una cantidad por lo menos equimolar de por lo menos un carbonato de álcali o de una amina terciaria, respectivamente en
25 presencia de un exceso por lo menos equimolar de las aminas de

1 las fórmulas III, V o VII. Por lo general, particularmente en
los modos operativos a), b), c) y e), se trabaja a temperatu-
ras entre 50 y 160°C, preferiblemente entre 75 y 135°C. Si se
5 emplea dimetilformamida como disolvente, no hace falta un acep-
tor de ácidos, pero en la mayoría de los casos una temperatura
de 70 a 160°C.

Si las citadas aminas contienen por lo menos un átomo C
asimétrico, pueden ser aplicadas también en forma de sus ra-
cematos o de sus isómeros ópticamente activos.

10 Como aceptores de ácidos constituidos por carbonatos de
álcali, entran en consideración p.ej. carbonato de hidrógeno y
sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. De la serie
de aminas terciarias, comprobaron ser eficaces diisopropil-
amina, tributilamina, trietilamina, picolina y piridina. En el
15 caso de la reacción de un cloruro aralquílico, la reacción
puede ser acelerada por la adición de una pequeña cantidad de
yoduro de sodio.

Si han de prepararse, según la forma de realización c),
alquilaminas, particularmente metil- y/o etilaminas de la
20 fórmula I, pueden emplearse los usuales caminos de síntesis.

Para la reducción de las amidas de ácido carboxílico de
las fórmulas X, XI y XII, en forma en sí conocida, p.ej. en
tetrahidrofurano o en un éter dialquílico, tal como éter
dietílico, diisopropílico o dibutílico, preferiblemente a la
25 temperatura de ebullición del respectivo disolvente, se las

1 hacen reaccionar con hidruros metálicos apropiados, tales como
hidruro de litio-aluminio, o con hidruros de boro apropiados,
tales como diborano. La descomposición del aducto no aislado
en el primero de los casos, vale decir, en el empleo de hidru-
5 ros metálicos, puede ser efectuada con éster etílico de ácido
acético, agua o una solución saturada de sulfato de sodio.

La reducción, especialmente de las amidas de tioácidos
de la fórmula XIII, es llevada a cabo en forma en si conocida,
de tal manera que se reducen las amidas de tioácidos en un
10 disolvente, tal como dioxano, acetona o en un alcohol con 1 a 4
átomos de carbono - eventualmente tambien sus mezclas con agua -
por tratamiento con níquel de Raney o electrolíticamente.

Tambien es posible que, según el modo operativo c), un
compuesto de la fórmula VII que fué preparado por hidrogenación
15 de(d) un compuesto de azometina de la fórmula VIII



o (e) un compuesto de la fórmula IX



en cuya última fórmula

20 R^8 representa un radical alquilideno con un átomo de hidró-
geno menos que el radical alquilo ininterrumpido y no
substituido R^2 , pero en lo demás tiene el mismo signi-
ficado que R^2 ,

se hace reaccionar a formar un compuesto de la fórmula I en la
25 cual R^3 es hidrógeno. Para ésto entra en consideración el mé-

1 todo en si conocido de la alquilación en medio reductor
(véase: "Organic Reactions, tomo IV, páginas 174 y siguientes).

En esta adición catalítica de hidrógeno, como catalizadores,
son preferidos p.ej. platino, paladio, níquel y cobalto. Son
5 realizables también reducciones con sodio o amalgama de sodio
en alcohol o zinc en ácido acético o electrolíticamente sobre
el cátodo de plomo o cobre.

La estabilidad de los compuestos producidos según la in-
vención, que comunmente son cristalinos, permite la fabrica-
10 ción de preparados medicamentosos para la medicina humana y
veterinaria para la administración oral, parenteral, rectal y
exterior. La fabricación de estos preparados puede ser efec-
tuada según la práctica usual bajo adición y mezclamiento de
substancias auxiliares o de vehículo sólidas o líquidas ade-
15 cuadas y tolerables, tales como almidón, lactosa, derivados
de celulosa, ácido esteárico o sus sales, disolventes, agen-
tes solubilizantes, masa de supositorios, cloruros, fosfatos
y carbonatos, p.ej. carbonato de sodio, y es decir, de un modo
conocido como para formar polvos, pastillas, grageas, cápsulas,
20 soluciones, pastas o suspensiones. Por vía bucal, p.ej. como
pastillas, grageas o polvos, los nuevos compuestos pueden ser
administrados diariamente dos a tres veces en una dosis de
25 a 50 mg cada una. Como inyección o preferiblemente como in-
fusión permanente, pueden ser aplicados p.ej. en una dosis de
25 10 a 20 mg por día.

1 Como los ensayos farmacológicos demuestran, en el caso
de los compuestos preparados según la invención, se trata de
substancias reguladoras del tono de los vasos sanguíneos. Es-
tos compuestos aumentan el tono venoso sin provocar un espasmo,
5 dilatan los vasos sanguíneos, reducen la permeabilidad aumen-
tada de los vasos y ejercen efectos antiedematosos y analgés-
ticos. El mencionado espectro de acción, así como la buena to-
lerabilidad hacen las nuevas substancias particularmente intere-
santes como agentes vasoactivos y superiores a los preparados
10 usuales hasta ahora conocidos.

Ejemplos

1) 2-(2,3,5,6-tetrametil-bencil)-aminoheptano (hidrocloruro)

(Véase Hoja de fórmulas No. 1)

36,5 g (0,2 moles) de cloruro de 2,3,5,6-tetrametil-bencilo
15 se hacen reaccionar durante 2 horas con 46,0 g (0,4 moles) de
2-aminoheptano en 100 ml de benceno en ebullición. Subsiguiente-
mente se elimina el disolvente en vacío. Para la liberación de
la base, al residuo se agrega entonces una solución de 8 g
(0,2 moles) de hidróxido de sodio en metanol. El producto de
20 reacción puede ser librado del cloruro de sodio precipitado me-
diante un filtro de vacío y del 2-aminoheptano mediante desti-
lación en vacío. Para la transformación en el deseado hidro-
cloruro, se trata el 2-(2,3,5,6-tetrametil-bencil)-aminoheptano
con ácido clorhídrico etéreo y se recristaliza en metanol/éster
25 acético. El punto de fusión del hidrocloruro es de 155°C.

1 Rendimiento: 55,4 g (93% de la teoría).

2) Hidrocloruro de 2-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano
(Véase Hoja de fórmulas No. 2)

Se mezcla la solución de 168,7 g (1 mol) de cloruro de 2,4,6-
5 trimetilbencilo en 250 ml de tolueno con una solución de 230,4 g
(2 moles) de 2-aminoheptano en 250 ml de tolueno y se mantiene
la mezcla de reacción durante 2 horas con reflujo. Después de
la eliminación del tolueno por evaporación en vacío, se mez-
cla bien el residuo de la concentración por evaporación con una
10 solución de 50 g de hidróxido de sodio en 500 ml de agua y se
separa la fase orgánica por agitación con cloruro de metileno.
La solución de cloruro de metileno es secada con sulfato de
sodio anhidro y concentrada en vacío. El residuo de concentra-
ción por evaporación da en el fraccionamiento en vacío, además
15 de 115 g de 2-aminoheptano, 236 g (95,3% de la teoría) de
2-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano del P.e. = 175-178°C
(12 mm Hg). Por tratamiento de la base con ácido clorhídrico
etéreo, se obtiene el deseado hidrocloruro de 2-(2,4,6-tri-
metil-bencil)-aminoheptano cuyos cristales muestran, después
20 de la recristalización en cloruro de metileno/éter (1:1) un
punto de fusión de 167°C. En la reacción, 1 mol de 2-amino-
heptano puede ser reemplazado por 1 mol de una base terciaria
inerte, tal como trietilamina, tributilamina o diisopropil-
amina.

25 El proceder y la terminación de la reacción pueden ser observa-

- 1 dos por cromatografía de capa delgada:
- Agente de sorción: Gel de sílice F₂₅₄ (placas acabadas de la casa E. Merck, Darmstadt)
- Placa: 5 x 20 cm
- 5 Eluyente: I cloroformo/metanol/ácido fórmico al 85%
(85 + 10 + 5 partes en volumen)
II cloroformo/metanol (90 + 10)
- Recorrido de eluyente: 10 cm
- Determinación: extinción de fluorescencia
- 10 R_f (a la saturación de la cámara): I 0,54
II 0,68
- 3) Hidrocloreuro de (2-dimetilfosfinilmetil)-(2,4,6-trimetilbencil)-amino-heptano (véase Hoja de fórmulas No. 30)
- a) 12,4 g (0,05 moles) de 2-(2,4,6-trimetilbencil)-amino-heptano (Ejemplo 2) se hacen reaccionar con 6,4 g (0,05 moles) de fosfinóxido dimetílico de clorometilo en una mezcla de 100 ml de tolueno y 50 ml de dimetilformamida en presencia de 7,5 g de trietilamina a una temperatura de baño de 135°C hasta la terminación cromatográficamente controlada de la reacción.
- 20 Despues de la separación de hidrocloreuro de trietilamina formado, de trietilamina restante y de disolvente, se recoge el producto de reacción en acetato de etilo. Por adición de un pequeño exceso de una solución etérea de ácido clorhídrico, se obtiene hidrocloreuro de (2-dimetilfosfinilmetil)-(2,4,6-trimetilbencil)-aminoheptano en forma cristalina.
- 25

1 Punto de fusión: 123°C. Rendimiento: 17,2 g (93% de la teoría).

b) En forma análoga al modo operativo a), se hacen reaccionar 10,3 g (0,05 moles) de 2-(dimetilfosfinilmetil)-aminoheptano con 8,5 g (0,05 moles) de cloruro de 2,4,6-trimetilbencilo, y

5 c) en forma análoga al modo operativo a), se hacen reaccionar 12,0g (0,05 moles) de dimetilfosfinilmetil-(2,4,6-trimetilbencil)-amina con 9,0 g (0,05 moles) de 2-bromoheptano.

Los hidroccloruros obtenidos según a), b) y c) son idénticos..

4) Hidroccloruro de 2-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano

10 (Véase Hoja de fórmulas No. 2)

2,8 g (0,01 mol) de tio-(2,4,6-trimetilbencil)-2-heptilamida son desulfurados en 100 ml de etanol acuoso al 80% con 3 g de níquel de Raney a la temperatura de ebullición en el transcurso de 3 horas. Después de la eliminación del níquel de Raney y del disolvente, la base de 2-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano que forma el residuo, muestra un punto de ebullición de 175-178°C/12 mm Hg. De esta base se prepara el hidroccloruro análogamente al Ejemplo 2. Es en todas las propiedades físicas idéntico con el producto de procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Rendimiento: 2,2 g (90% de la teoría).

15

5) Hidroccloruro de 2-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano

(Véase Hoja de formulas No. 2)

Se calientan 14,8 g de 2,4,6-trimetil-benzaldehido y 11,5 g de 2-aminoheptano en aproximadamente 100 ml de benceno en el

25 en el separador de agua con reflujo hasta haberse separado

1 1,8 ml de agua. Se elimina el benceno en vacio y se disuelve
el aceite que queda, en aproximadamente 200 ml de metanol. Bajo
agitación se agregan en porciones 19,0 g de hidruro de sodio.
Se deja en reposo durante la noche, se agregan unos 200 ml de
5 agua y se extrae con cloruro de metileno el aceite que se pre-
cipita. Se lo seca con sulfato de sodio, se lo concentra y se
disuelve en éter el aceite que queda. Des_pues de la adición
de ácido clorhídrico etéreo, el producto final deseado se pre-
cipita, el cual se recristaliza en cloruro de metileno/éter.
10 Punto de fusión: 167°C. Rendimiento: más de un 80%.
6) Hidrocioruro de 2-etil-(2,4,6-trimetil-bencil)-aminoheptano
(Véase Hoja de formulas No. 32)
En un matraz de tres golletes hermáticamente cerrado, en el
cual de un lado se inyecta nitrógeno seco y con el cual en el
15 otro lado hay conectada una botella de lavado con acetona, se
suspenden 1,7 g (0,045 moles) de hidruro bórico de sodio en
37 ml de éter dimetilico de dietilenglicol bajo agitación me-
diante un agitador magnético y se mezcla la suspensión con
14,5 g (0,05 moles) de N-acetil-2-(2,4,6-trimetil-bencil-amino)-
20 heptano. Bajo mantenimiento de la atmósfera de nitrógeno, dentro
de una hora, se instilan 7,8 g (0,055 moles) de eterato de tri-
fluoruro de boro tambien bajo agitación a la temperatura am-
biente. Se agita la mezcla de reacción todavía durante otra
hora. Subsiguientemente, bajo exclusión de aire, se agregan
25 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de agua. El

1 diborano eventualmente todavía presente en el matraz se hace
traspasar, mediante nitrógeno, a la botella de lavado con ace-
tona para su destrucción. Se concentra la mezcla de reacción
en vacío y se trata el residuo con etanol. Por filtración a
5 succión se separan las sales inorgánicas, se mezcla el filtrado
con un exceso de lejía de sosa cáustica al 20% y se extrae con
éter la fase orgánica. Se seca la solución con sulfato de so-
dio, se la concentra hasta un volumen pequeño y se la mezcla
con un exceso de ácido clorhídrico etéreo. Al cabo de poco
10 tiempo, el producto final deseado se cristaliza. Se recoge por
succión y se secan los cristales incoloros rápidamente en alto
vacío con pentóxido difosfórico. Mediante una concentración de
la solución etérea por evaporación, puede obtenerse todavía
una porción ulterior de hidrocioruro de 2-[etil-(2,4,6-tri-
15 metil-bencil)]-7-aminoheptano del punto de fusión de 119°C.
La verificación por cromatografía de capa delgada da con el
eluyente I (véase Ejemplo 2) el valor $R_f = 0,45$.
Si, en lugar de N-acetil-2-(2,4,6-trimetil-bencilamino)-heptano,
se aplica la cantidad equivalente del correspondiente compues-
20 to de N-n-propionilo, se obtiene con un modo operativo en lo
demás igual la sal de ácido sulfúrico de 2-n-propil-(2,4,6-
trimetilbencil)-aminoheptano (véase Hoja de fórmulas No. 33)
con el punto de fusión de 105°C.

Examen farmacológico

25 La eficacia terapéutica de las sustancias producidas

1 según el invento, surge de los siguientes ensayos:

1) Tira de vena y aorta aislada

Los ensayos fueron efectuados con tiras aisladas de venas y aortas de conejos según el método modificado de Furchgott et al (J. Pharmacol exp. Ther. 108 (1953), página 129).
5 Los resultados pueden apreciarse de las Tablas 1 y 2. En esto, se tomó por base la contracción de la tira de vena en adrenulina y aquella de la tira de aorta en noradrenalina con una cantidad de cada vez 10^{-6} g/ml con un valor de 100.

10 2) Vena porta aislada de rata

Los ensayos en la vena porta de rata, un órgano con ritmo propio, fueron realizados en atención al método de Berti et al (Arch. int. Pharmacodyn, 184 (1970), página 328). En la Tabla 3, se indica el aumento de tono en miligramos en dependencia de
15 la concentración de adrenalina. Para la comparación, se indican los valores para la substancia conocida Heptaminol (= 6-amino-2-metilheptan-2-ol).

3) Cambio de paso en la oreja aislada de conejo

Los ensayos fueron realizados según Krakow-Pissemski
20 (Pflügers Archiv 151 (1913), página 583, y 156 (1914), página 426). En la Tabla 4a, se indican los valores determinados para el efecto vasoconstrictor en solución de Ringer y en la Tabla 4b para el efecto vaso-dilatador en solución de nor-
adrenulina ^{de Ringer} en dependencia de la concentración de la respectiva
25 solución. Para la comparación se indican los valores determi-

1 nados con el preparado conocido de aescina sódica.

4) Cambio relativo del paso por los vasos coronarios
 en el corazón aislado de cobayo según Langendorff

 Según este procedimiento conocido (Pflügers Archiv 61,
5 (1895), página 219, se resumieron los valores en la Tabla 5
en comparación con los resultados con el conocido ^eHptaminol.

5) Ensayo con urticaria de histamina

 El ensayo según Halpern (Presse medicale 65 (1949), pá-
gina 949) fué modificado, ensayándose el efecto inhibitor de
10 la permeabilidad de los capilares de los compuestos producidos
según la invención. La coloración de azul en dos puntos de
inyección intracutánea de histamina por animal, provocada por
azul tripán administrado intravenosamente (2 minutos antes de
la histamina) es clasificada según la siguiente escala de va-
15 lores:

ninguna coloración de azul	= 0
coloración de azul señalada	= 2
coloración de azul manifiesta	= 4
coloración de azul fuerte	= 6

20 La evaluación precedente resulta de la suma de los dos
puntos de inyección. Las sustancias de ensayo son administra-
das intreperitonealmente 30 minutos antes de la inyección de
histamina. La Tabla 6 muestra los resultados en comparación con
aescina sódica. Gracias a su eficacia óptima, la sustancia de
25 comparación aescina sódica fué administrada 16 horas antes

1 de la inyección, a fin de obtener resultados comparables.

6) Toxicidad para ratones

La toxicidad fué determinada según Litchfield y Wilcoxon
(J. Pharmacol. exp. Ther. 97 (1949), página 399) con ratones,
5 determinándose en comparación los valores con la conocida
aescina. Los resultados pueden apreciarse \neq de la Tabla 7.
El ensayo comparativo con cada vez una solución al 0,1% con
respecto a la tolerabilidad por venas y ojos en conejos con-
dujo a resultados homónimos.

10 7) Inhibición del edema de pata de carragaen

Con este ensayo se comprobaron efectos antiinflamatorios
y antiedematosos en el caso de edema de pata de carragaen y
serotonina en ratas según Siegmund et al (Proc. Soc. exp. Biol.
Med. 95 (1957), página 729). Los valores se entienden en por-
15 centajes, calculados sobre los valores de los ensayos con
animales testigos tratados simuladamente, examinándose el
efecto antiflogístico de las sustancias preparadas según el
invento. La Tabla 8 muestra los resultados.

8) Ensayo de retorcimiento (writhing-test)

20 Según este ensayo (véase: Winter et al Proc.Soc.exp.
Biol. Med. 111 (1962), página 544), se observó la inhibición
de los movimientos de retorcimiento en ratones, a fin de cons-
tatar eventuales efecto analgéticos de los compuestos produci-
dos según la invención. Los resultados están resumidos en la
25 Tabla 9.

1 9) Ensayo de placa caliente (hot-plate-test)

Este ensayo fué realizado según Chen y Beckman (véase: Science 113 (1951), página 631) con ratones.

50 mg/kg del compuesto No. 2 (compárese: Hoja de fórmulas) administrados por vía bucal, prolongan el tiempo de reacción de los animales en un 70%. En comparación con ésto, para la substancia de comparación aminofenazona, se determinó para la dosis eficaz de 50% (DE 50) una cantidad necesaria de 84 mg/kg.

T a b l a 1.

10

Tira de vena aislada

Ejemplo No.	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}	$1,6 \times 10^{-4}$	g/ml
2		15	16	32	
3			18		
4			6	16	
15 6			16 ⁺)		
12			20		
13			14		
14			18 ⁺)		
22	4	8			
20 26			60 ⁺)		
27	14	28	19	30	
28			20		
30			19		
25 aescina sódica (compara- ción)	13		15		

+) Substancia de ensayo disuelta en propandiol.

1

T a b l a 2.Tira de aorta aislada

Ejemplo No.	2	3	4	10	22	24	27	28	aescina sódica (comparación)	
	g/ml									
5	10 ⁻⁴	10	19	22	9	15	15	18	14	0

T a b l a 3.Vena porta de rata aislada

Ejemplo No.	2	22	27	28	Heptaminol (comparación)	
	g/ml					
10	10 ⁻⁶	+ 65	- 9	+ 21	+ 9	
	10 ⁻⁵	+ 106	+225	+19	+ 57	+ 9
	10 ⁻⁴	+ 185	+271	+250	+ 84	+ 47

(Sigue la Tabla 4 en la Hoja 23)

15

20

25

1

Tabla 4.

Cambio relativo de paso en la oreja de perfusión de
de conejo (efecto vasoconstrictor)

Ejemplo No.	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}	$\mu\text{/ml}$
a) Efecto vasoconstrictor (Solución de Ringer)						
5	2		0	0	0	
	3		0	0	0	
	4		0	+8	0	
	7					
	8					
10	12					
	14			-5		
	20			0		
	22		-2		-42	
	23		+11	-4	+25	
15	25					
	26					
	27					
	28			-13		
	29		-6	-41		
20	30					
	31		0		0	
	Aescina sódica (compara- ción)	-6	-33	-92		
25						

1

T a b l a 4. (Continuación)

b) Efecto vasodilatador (Solución de norfenefrina de Ringer)

Ejemplo No.	10^{-7}	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}	g/ml
5	2	+3	+31		+73		+112
	3	+3	+43		+105	+38	
	4	+4	+40		+104	+31	
	7					+34	
	8		+3			+66	
10	12					+12	
	14						
	20		+12		+4	+30	+131
	22					0	
	23						
15	25	+3	+1	+39	+93		+147
	26	+7	+29		+58		
	27		+4			+12	
	28					+47	
	29					+19	
20	30				+79	+67	
	31		+12		+41		+87
	Aescina sódica (compara- ción)					0	
25	Una comparación realizada con Heptaminol no dió ninguna constricción.						

1

Tabla 5.

Cambio relativo del paso por los vasos coronarios
en el corazón aislado de cobayo según Langendorff

Ejemplo No.	10	30	100 /ug
5	1	+53/-14	+130/-11
	2	+17	+72
	3	+14	+ 30
	4	+31	+125
	5	+118	+280
10	6	+129	+187
	10	+33	
	15		+68/-21
	16	+55	+61
	17	+86	+138
15	19	+30/-15	+71/-10
	21	+22	+23
	22	+63	+109
	26	+28	+57
	28	+29	+118
			+226
20	29	+52	+111
	30	+158	+211
			+232
	Heptanol (comparación)	0	0
	aescina sódica (comparación)	- 8	- 38
25			

1

T a b l a 6.Ensayo de urticaria de histamina

Ejemplo	No.	0,1	0,3	1,0	2,5	3,0	10,0 mg/kp i.p.
5	2	3,5	3,4	2,6		1,7	1,9
	3			2,5		2,5	
	4			3,1		1,7	
	22			2,6		1,3	
	25					1,3	1,4
10	26			1,8		1,2	
	27			3,6		1,9	
	28					2,9	
	29			3,3		1,7	
	31						2,6
15	aescina sódica (comparación)			2,2	3,8		

(Sigue la tabla 7 en la hoja 27).

20

25

T a b l a 7.

Toxicidad para ratones (mg/kg)

Ejemplo No.	Administración: i.v.	i.p.	p.o.
1		50-100	
2	11,7	114	940
3	10,8	50-100	
4	12,4	50-100	
7		100-250	
8		25-100	
9		100-250	
11		100-250	
12		100-250	
13		100-250	
14		50-100	
15		50-100	
16		50-100	
17		25- 50	
18		50-100	
19		100-250	
20		50-100	
21		50-100	
22		25- 50	
23		100-250	
24		50-100	
25		50-100	
26		50-100	
27		100-250	2400
28		50-100	
29		50-100	
30		100-250	
31	50-100		
aescina sódica (comparación)	1,4-3,2	5- 10	134-320

Tabla 8.

Inhibición del edema de pata de carragaen (%) 3 h p.a.
(efecto antiflogístico)

Ejemplo No.	25	63	100	200 mg/kg p.o.
2	53	52	46	
3			11	
4			14	
7	53	71		
13		17	59	
26			39	
31				26

Tabla 9.

Inhibición de los movimientos de retorcimiento (%)

Ejemplo No.	40	50	63	100 mg/kg p.o.
" 2	32	53	51	80
" 7	46		67	77
" 8		15		
" 25		46		
" 26		45		

1 Discusión de los resultados

 Según las Tablas 1 y 2, los nuevos compuestos, particularmente el compuesto No. 26 en la Tabla 1 y el compuesto 27 en la Tabla 2, muestran efectos vasotonicantes más fuertes que el preparado de comparación aescina sódica.

5 Los resultados según la Tabla 3 están en conformidad con los resultados en las tablas precedentes. En la vena porta aislada, las nuevas substancias, particularmente los compuestos 2 y 22, producen un aumento de tono manifiestamente más fuerte que la substancia de comparación Heptaminol.

10 Resultados particularmente ventajosos, en comparación con la aescina sódica, son los efectos en la oreja de perfusión de conejo; compárese Tabla 4. Así, según la Tabla 4a, los nuevos compuestos no muestran espasmos de los vasos sanguíneos. La aescina sódica, por otra parte, ya con 10^{-5} g/ml, estenosis de los vasos hasta casi la obturación (véase: Tabla 4a).

 En órganos con vasos tonificantes, los nuevos compuestos en dependencia de su concentración dilatan los vasos y es decir, tanto en la oreja de perfusión de conejo con solución de norfenefrina de Ringer (véase: Tabla 4b), como también en el corazón de perfusión de cobayo (véase: Tabla 5). En contraposición con esto, la substancia de comparación Heptaminol intensifica en la oreja de conejo la constricción de norfenefrina de Ringer (véase: Tabla 4b) y no muestra ningún efecto

1 en el corazón de cobayo (véase Tabla 5). La sustancia de com-
paración aescina sódica muestra en la oreja tonificada de co-
nejo (véase: Tabla 4b) ningún efecto y muestra en el corazón
de cobayo efectos constrictores de los fasos coronarios.

5 Como lo demuestra el ensayo de urticaria de histamina se-
gún la Tabla 6, los compuestos aquí compilados producen una
inhibición manifiestamente mejor del aumento de la permeabili-
dad de los capilares debida a la histamina que la aescina sódica.

La toxicidad de las nuevas sustancias para ratones (véase:
10 Tabla 7) es manifiestamente más ventajosa que la toxicidad de
aescina sódica. Los ensayos con conejos muestran resultados
análogos.

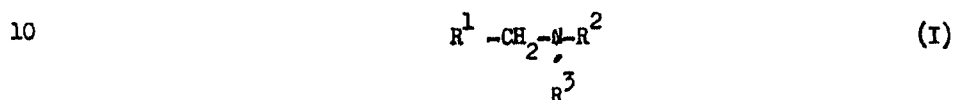
Posibles efectos antiinflamatorios y antiedematosos de las
nuevas sustancias surgen de los ensayos con el edema de pata
15 de carragaen y serotonina. Los efectos comprobados, particu-
larmente en base a la Tabla 8, así como los efectos analgéticos
determinados de las sustancias en el ensayo de retorcimiento
(véase Tabla 9) y en el ensayo de placa caliente,
particularmente de tales sustancias producidas según el in-
vento que muestran un efecto vasodilatador, son especialmente
20 interesantes.

(Siguen las cláusulas reivindicatorias en la Hoja 31)

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la producción de aralquilaminas del grupo: tales de la fórmula I

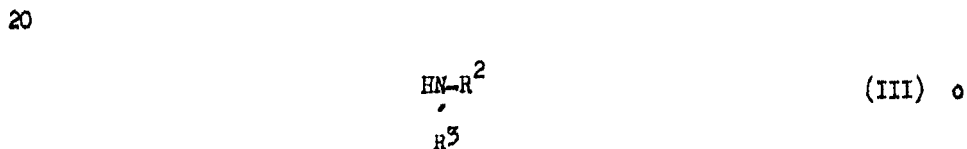


y sus sales de adición de ácidos mono y polibásicos fisiológicamente tolerables, caracterizado porque se hacen reaccionar A) compuestos de halógenos, alquil- o arilsulfoniloxi y B) aminas, correspondiendo

15 a) el componente A) a la fórmula II



y el componente B) a la fórmula III

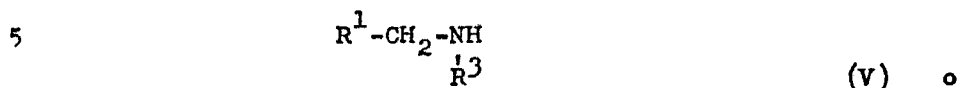


b) el componente A) a la fórmula IV

25



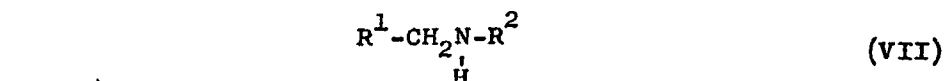
y el componente B) a la fórmula V



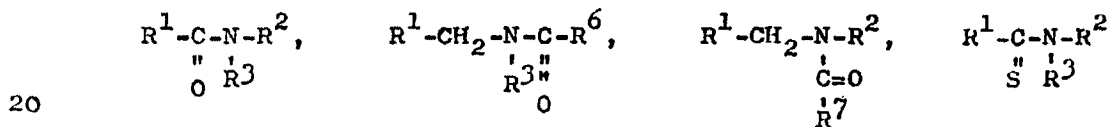
c) el componente A) a la fórmula VI



y el componente B) a la fórmula VII



15 \circ
d) se someten a la reducción amidas de ácidos de las fórmulas X a XIII



e) se someten a la acilación en si conocida aminas de la fórmula VII, p.ej. con ésteres alquílicos de ácido sulfúrico, f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II, en la que X es un grupo aldehído, con aminoheptano de la fórmula III, que a continuación se reduce de manera en sí conocida, representando en las fórmulas

R¹ un radical fenilo substituido que contiene como substituyentes 2 a 4 radicales alquilo iguales o diferentes con 1 a 4, pero con en total no más de 6 átomos de carbono, estando los substituyentes al quilo, situados eventualmente en la posición para, separados de por lo menos otro radical alquilo por un átomo C de anillo, o que contiene 1 o 2 átomos de halógeno o grupos nitro, estando los substituyentes fluor eventualmente presentes dispuestos en la posición para y, habiendo dos substituyentes halógeno, éstos están dispuestos en la posición orto solamente, refiriéndose las mencionadas posiciones para y orto cada vez al grupo aminometileno substituido;

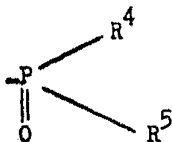
R² un radical alquilo ramificado o no con 4 a 10 átomos de carbono, pero por lo menos 4 en una cadena, presentándose la cadena en forma de una cadena alquilo ininterrumpida y/o de una cadena alquilo substituida por un grupo hidroxilo, y

a) presentándose eventuales ramificaciones en la posición β con relación al átomo N tan solo conjuntamente con por lo menos una ramificación ulterior, y

b) conteniendo la cadena alquilo a lo menos tres ramificaciones, y

c) siendo un radical alquilo único en la posición alfa con relación al átomo N siempre metilo, y

R³ un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono que puede estar substituido por un grupo dialquil-fosfonilo de la fórmula

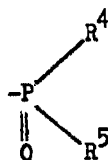


en la cual R^4 y R^5 significan cada vez un radical alquilo con en total 2 a 6 átomos de carbono, pero R^3 en los casos c) y e) no es hidrógeno,

y

R^6 Tiene el mismo significado que R^2 , pero un átomo C menos que R^2 ;

R^7 representa un radical alquilo con hasta 3 átomos de carbono que puede estar substituido por un grupo dialquil-fosfinilo de la fórmula



y X un grupo halógeno, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, y los compuestos obtenidos se aíslan como tales o se hacen reaccionar con ácidos fisiológicamente tolerables a formar compuestos de adición de ácidos.

2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, según el modo operativo c) y e), un compuesto de la fórmula VII que fué preparado por hidrogenación d) de un compuesto de azometina de la fórmula VIII



e) de un compuesto IX



en cuya fórmula

R^8 es un radical alquilideno con un átomo de hidrógeno menos que el radical alquilo R^2 interrumpido o no substituido, pero en lo demás tiene el mismo significado que R^2 ,

5 se hace reaccionar a formar un compuesto de la fórmula I en el cual R^3 es hidrógeno.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, o 2ª, caracterizado por hacerse reaccionar tales compuestos, en los cuales R^1 es un radical fenilo substituido por tres radicales alquilo en las posiciones orto, orto, para.

4.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado por hacerse reaccionar tales compuestos, en los cuales R^2 es un radical alquilo no substituido con 5 a 8, preferiblemente con hasta 7 átomos de carbono, exento de interrupciones por oxígeno.

15 5.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por hacerse reaccionar tales compuestos, en los cuales R^2 tiene, en la posición vecina al átomo N, un grupo metilo.

6.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque, en la reacción a), se hace reaccionar un éster alquilico de un ácido del grupo de ácidos minerales y sulfónicos orgánicos en presencia de un disolvente inerte.

20 7.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por llevarse a cabo la reacción a) en presencia de un aceptor de ácidos del grupo de carbonatos de álcali, aminas terciarias y de un exceso por lo menos equimolar de una amina de por lo menos una

de las fórmulas III, V y VI.

8ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
ARALQUILAMINAS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

04. SET. 1976

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

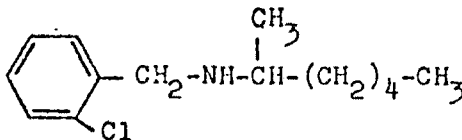
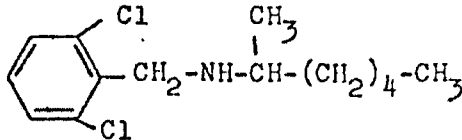
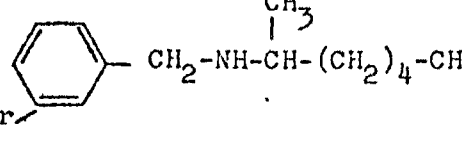
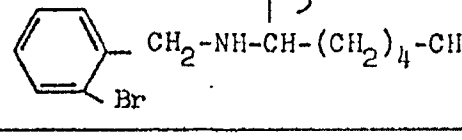
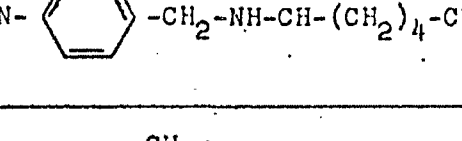
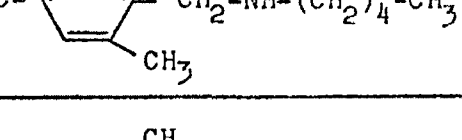
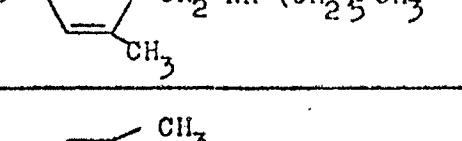
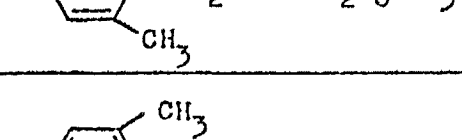
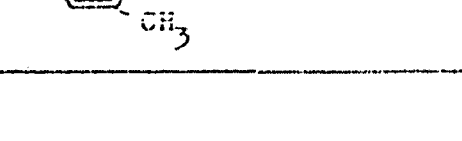


25-7-76

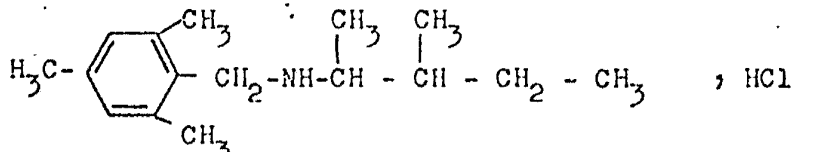
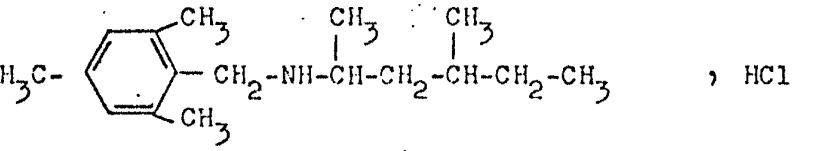
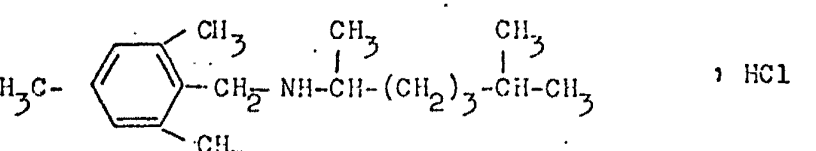
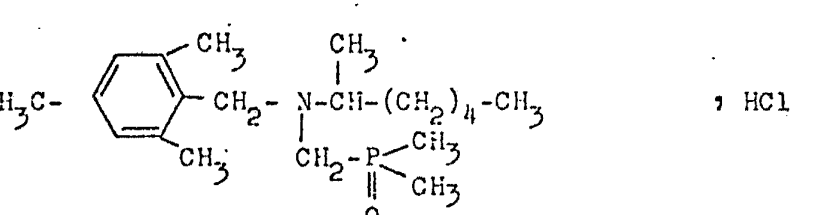
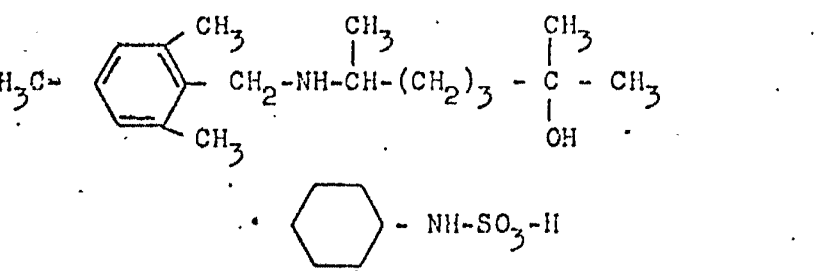
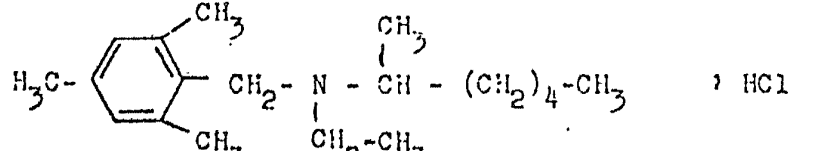
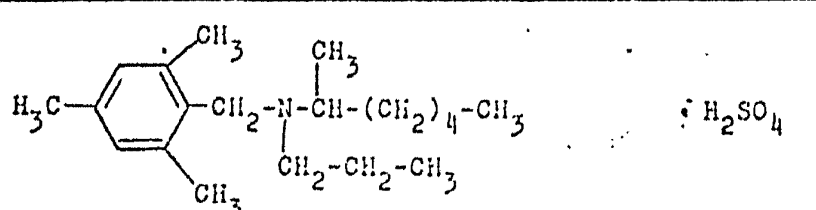
-36-

LFG/

Hoja de fórmulas			
No. corrido	Fórmula	P.f.	preparado según ejemplo
1		, HCl 155°	1
2		, HCl 167°	5, 6
3		, HCl 163°	1
4		, HCl 161°	1
5		, HCl 165°	2
6		, HCl 130°	2
7		, HCl 144°	1
8		, HCl 193°	1

No. co-rrido	Fórmula	P.f.	preparado según ejemplo
9	 <chem>CN(C)C(C)CCc1cccc(Cl)c1</chem>	89°	1
10	 <chem>CN(C)C(C)CCc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>	121°	1
11	 <chem>CN(C)C(C)CCc1ccc(Br)cc1</chem>	150°	1
12	 <chem>CN(C)C(C)CCc1cccc(Br)c1</chem>	75°	2
13	 <chem>CN(C)C(C)CCc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	89°	2
14	 <chem>CN(C)C(C)CCc1c(C)c(C)c(C)c1</chem>	140°	1
15	 <chem>CN(C)C(C)CCc1cc(C)ccc1C</chem>	135°	1
16	 <chem>CN(C)C(C)CCc1ccc(C)cc1C</chem>	135°	1
17	 <chem>CN(C)C(C)CCc1cccc(C)c1C</chem>	123°	1

No. corrido	Fórmula	P.f.	preparado según ejemplo
18	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, HCl 120°	2
19	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HCl 174°	2
20	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3$, HCl 155°	2
21	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, HCl 100°	2
22	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, HCl 134°	2
23	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HCl 140°	1
24	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, HCl 178°	2
25	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	102° / 0,1 mm Hg	2
26	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$, HCl 142°	2

No. co-rrido	Fórmula	P.f.	preparado según ejemplo
27		185°	2
28		178°	2
29		178°	2
30		123°	4
31		154°	1
32		119°	7
33		105°	6