



**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NUMERO	10 AI
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

P.- 62.741  
Case 5/655 I  
Dr. Fl/pf  
Div. I

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 09 797.6	6-3-75	Rep.Fed.AI.
P 25 58 274.5	23-12-75	Rep.Fed.AI.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	Nº 445.812

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARILALCOHILAMINAS SUSTITUIDAS"

71 SOLICITANTE (S)
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

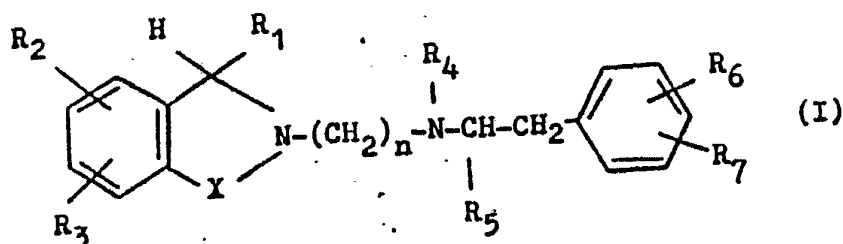
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

73 INVENTOR (ES)
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Hoider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Willi Diederer, Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie y Dr. Jürgen Dämmgen.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

Objeto de la presente solicitud son nuevas arilalcohol  
aminas sustituidas de la fórmula general I,



10

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno;

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro  
o el grupo metoxi;

15  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi,  
o juntamente con  $R_2$  el grupo metilendioxi o etilendioxi;

$R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, signifi-  
can átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior;

$R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi  
inferior;

20

$R_7$  significa un grupo alcoxi inferior, o juntamente  
con  $R_6$  el grupo metilendioxi o etilendioxi;

X significa el grupo carbonilo; y

25 n significa el número 2 ó 3, y sus sales por adición  
de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos  
o inorgánicos.

30

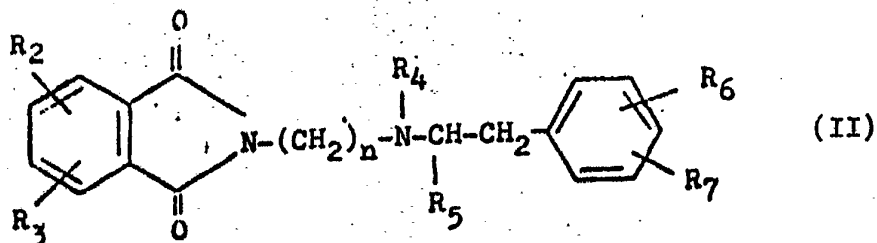
Para los radicales alcohilo mencionados con ocasión  
de la definición de los radicales  $R_4$  y  $R_5$  entran en consi-  
deración especialmente los significados de los grupos meti-  
lo, etilo, propilo ó isopropilo, y para los radicales alco-  
xi mencionados con ocasión de la definición de los radica-

les  $R_6$  y  $R_7$  entran en consideración especialmente los significados de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Los compuestos de la fórmula general I anterior, y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto de disminución de la frecuencia cardíaca.

Los nuevos compuestos de la fórmula I anterior pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de un compuesto de la fórmula general II



en la que  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $n$  son como se han definido al comienzo.

La reducción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, tal como ácido acético glacial, agua o etanol, convenientemente con hidrógeno nascente, por ejemplo con zinc-ácido acético glacial, estaño-ácido clorhídrico o cloruro de estaño divalente-ácido clorhídrico, o con hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas entre 0 y 250°C, pero preferiblemente entre 50 y 100°C.

Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, se puede alcoholizar a éste mediante alcoholación, por ejemplo por reacción con un halogenuro de alcohol o sulfato de dialcohol correspondiente, o se le puede metilar por reacción con for

maldehido/ácido fórmico.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pueden ser transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos se han mostrado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida, pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades farmacológicas; junto con un suave efecto hipotensor poseen especialmente un efecto selectivo de disminución de la frecuencia cardíaca.

Por ejemplo se investigaron los siguientes compuestos en cuanto a sus propiedades biológicas:

A = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-(2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-ftalimidina;

B = clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-ftalimidina;

C = Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-ftalimidina; y

D = Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-ftalimidina.

1. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en cobayas narcotizadas:

Con cobayas en estado de narcosis con uretano se registró la frecuencia cardíaca por electrocardiograma. Las sustancias a investigar fueron administradas en dosis cre-

cientes entre 0,5 y 20 mg/kg, i.v.

La siguiente tabla contiene las variaciones de la frecuencia cardíaca:

Sustancia	Dosis mg/kg i.v.	n	Disminución porcentual de la frecuencia cardíaca.
A	0,5	3	-23,5
	1,0	3	-36,1
	2,0	3	-47,2
	5,0	3	-51,6
	10,0	3	-59,1
	20,0	3	-67,2

### 2. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en aurículas de cobaya

Aurículas, que latían espontáneamente, aisladas, de cobayas de ambos sexos, con un peso corporal de 300 a 400 g, fueron investigadas en un baño de órganos en solución de Tyrode. La solución nutritiva fue abastecida con Carbogen (95 % de O<sub>2</sub> + 5% de CO<sub>2</sub>) y mantenida constante a 30°C. Las contracciones fueron registradas isométricamente mediante una tira de medición de dilatación en un polígrafo de Grass. Las sustancias a investigar fueron añadidas a los baños de órganos, de manera que resultaron diluciones finales de 10<sup>-5</sup> g/ml. Se investigaron 5 aurículas por cada sustancia.

En la siguiente tabla se indica la disminución porcentual de la frecuencia cardíaca en el promedio de 5 aurículas

las con una concentración de sustancia de  $10^{-5}$  g/ml.

5

Sustancia	Disminución de la frecuencia cardíaca en %
A	- 52
B	- 60
C	- 51
D	- 48

10

15

### 3. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada en ratones (tiempo de observación : 14 días) después de administración por vía oral o intravenosa. Se calculó la  $DL_{50}$  a partir del porcentaje de los animales que murieron después de diferentes dosis dentro del tiempo de observación (véase J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)):

25

Sustancia	$DL_{50}$
A	98 mg/kg i.v.
A	1.570 mg/kg p.o.

30

Para la administración farmacéutica los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles eventualmente en combinación con otras sustancias activas, pueden ser incorporados en las formas de preparados galénicos usuales, tales como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, soluciones o supositorios. La dosis individual es en este caso de 20 a 300 mg, preferiblemente de 25 a 200 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

Clorhidrato de 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

a) 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

5,04 g (0,02 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -3-amino-propano y 2,06 g (0,02 moles) de anhídrido de ácido ftálico son disueltos en 100 ml de ácido acético glacial y calentados a reflujo durante 4 horas. A continuación se concentra en vacío, se recoge el residuo en cloroformo y la solución en cloroformo se lava sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Después del secado sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente por destilación y se obtiene la sustancia deseada en forma de producto amorfo.

Rendimiento: 6,1 g (79,8% de la teoría);

valor Rf (benceno/acetona = 1/1) : 0,4;

b) Clorhidrato de 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

6,1 g (159 milimoles) de 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fe

5 niletil-metil-amino $\gamma$ -propil)-ftalimida, disueltos en 80 ml de ácido acético glacial, son mezclados con 10 g de polvo de zinc, y son reducidos por puesta en ebullición a refluj  
jo durante 3 horas. Para la separación del polvo de zinc se  
filtra la solución, todavía caliente, y se concentra en va-  
cio el producto filtrado. A continuación el residuo es di-  
suelto en cloroformo y la fase en cloroformo es extraída  
por agitación con solución saturada de carbonato de sodio  
y con agua, es secado con sulfato de sodio y concentrado.  
10 El producto bruto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1). Por precipita-  
ción en ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato,  
que después de la digestión en acetato de etilo posee un  
punto de fusión de 146-148°C.

15 Rendimiento: 2,25 g (35% de la teoría).

Ejemplo 2.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenil  
etil-metil-amino $\gamma$ -propil)-ftalimidina.

20 a) 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -3,4-dimetoxi)-feniletil-me  
til-amino $\gamma$ -propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 1a por condensación  
de anhídrido de ácido 4,5-dimetoxi-ftálico con 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-  
-dimetoxi-fenil)-etil-metil-amino $\gamma$ -3-amino-propano en áci-  
do acético glacial.

25 Punto de fusión: 91-93°C.

b) Preparado análogamente al Ejemplo 1b por reducción  
de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-metil-  
-amino $\gamma$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acéti-  
co glacial.

30 Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenil  
etilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

5 a) 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino $\sqrt{7}$   
-propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 1a por condensación  
de anhídrido de ácido 4,5-dimetoxi-ftálico con 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-  
-dimetoxi-fenil)-etilamino $\sqrt{7}$ -3-amino-propano en ácido acéti  
co glacial.

10 Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,25.

b) Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-  
feniletilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1b por reducción de  
5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino $\sqrt{7}$ -pro  
pil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 207-209°C.

Ejemplo 4.

Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fe  
niletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

20 a) 4,5-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-  
metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

25 3,5 g (18 milimoles) de anhídrido de ácido 4,5-metilen  
dioxo-ftálico y 4,5 g (18 milimoles) de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-  
fenil)-etilmetilamino $\sqrt{7}$ -3-aminopropano son calentados a refl  
jo durante 2 horas en 100 ml de ácido acético glacial. A  
continuación se concentra en vacío, se recoge el residuo en  
cloroformo y la solución en cloroformo se lava sucesivamen  
te con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua.  
Después del secado sobre sulfato de sodio, se separa el di  
solvente por destilación y se obtiene la sustancia deseada  
30

en forma de producto amorfo.

Rendimiento: 4,8 g (63% de la teoría),  
valor Rf (cloroformo/metanol = 9/1): 0,6.

b) Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dime-  
5 toxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

4,8 g (11 milimoles) de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-  
-dimetoxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida, disuel-  
tos en 40 ml de ácido acético glacial, son mezclados con 5 g  
de polvo de zinc y calentados a reflujo durante dos horas.  
10 Una vez terminada la reacción, se separa por filtración el  
polvo de zinc desde la solución caliente y el producto fil-  
trado se concentra en vacío. A continuación, el residuo  
es disuelto en cloroformo, y la fase en cloroformo es ex-  
traída por agitación con solución saturada de carbonato de  
15 sodio y con agua, es secada con sulfato de sodio y concen-  
trada. Se disuelve el residuo en cloroformo y, por adición  
de ácido clorhídrico etéreo, se precipita el clorhidrato,  
que posee un punto de fusión de 237-239°C.

Rendimiento: 1,5 g (30% de la teoría).

20 Calc.: C 61,53 H 6,51 N 6,24 Cl 7,90  
Enc.: 61,50 6,49 6,24 7,85

Ejemplo 5.

Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fe-  
niletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

25 a) 4,5-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-  
-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 4a por condensación  
de anhídrido de ácido 4,5-etilendioxi-ftálico con 1- $\sqrt{2}$ -  
-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -3-amino-propano en  
30 ácido acético glacial.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,5.

b) Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Preparada análogamente al Ejemplo 4b por reducción de 4,5-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 208-210°C.

Calc.: C 62,26 H 6,75 N 6,05 Cl 7,66

Enc.: 62,10 6,84 5,90 7,67

Ejemplo 6.

Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

a) 4,5-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

2,7 g (10 milimoles) de 4,5-metilendioxi-N-(3-cloropropil)-ftalimida y 1,8 g (10 milimoles) de 3,4-metilendioxi-feniletíl-N-metilamina son disueltos en 20 ml de clorobenceno, y tras añadir 2,8 g (20 milimoles) de carbonato de potasio pulverizado son calentados a reflujo durante 8 horas. A continuación, la solución es filtrada y concentrada en vacío hasta sequedad. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) y después de la concentración por evaporación de la fracción principal se obtienen 2,1 g (51% de la teoría) del compuesto deseado.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,6.

b) Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 4b por reducción de

4,5-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 206-208°C.

5 Calc.: C 61,04 H 5,82 N 6,47 Cl 8,19  
Enc.: 61,10 6,07 6,74 8,45

Ejemplo 7.

Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

10 a) 4,5-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 6a por reacción de 4,5-etilendioxi-N-(3-cloropropil)-ftalimida con 3,4-metilendioxi-feniletil-N-metil-amina en clorobenceno en presencia de carbonato de potasio.

15

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,5.

b) Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 4b por reducción de 4,5-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

20

Punto de fusión: 180-182°C.

25 Calc.: C 61,81 H 6,09 N 6,27 Cl 7,93  
Enc.: 61,70 6,12 6,12 7,94

Ejemplo 8.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

30

a) 4,5-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 6a por reacción de 4,5-dimetoxi-N-(3-cloropropil)-ftalimida con 3,4-metilen-dioxi-feniletíl-N-metil-amina en clorobenceno en presencia de carbonato de potasio. Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,7.

b) Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilen-dioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 4b por reducción de 4,5-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 235-237°C.

Calc.: C 61,53 H 6,51 N 6,24 Cl 7,90

Enc.: 61,45 6,63 6,27 7,92

Ejemplo 9'

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenil-isopropil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

a) 4,5-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenilisopropil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida.

Preparada análogamente al Ejemplo 6a por reacción de 4,5-dimetoxi-N-(3-cloropropil)-ftalimida con 3,4-dimetoxi-fenilisopropil-N-metil-amina en clorobenceno en presencia de carbonato de potasio.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,9.

b) Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenilisopropil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Preparado análogamente al Ejemplo 4b por reducción de 4,5-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenilisopropil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial.

Punto de fusión: 183-185°C.

Calc.: C 62,68 H 7,36 N 5,85 Cl 7,40

Enc.: 62,50 7,42 5,92 7,30

Ejemplo 10.

5 Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-  
-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimidina.

a) 4,5-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-  
-metil-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimida.

10 Preparada análogamente al Ejemplo 4a a partir de anhí-  
drido de ácido 4,5-metilendioxi-ftálico y 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimeto-  
xi-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -2-amino-etano.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9:1): 0,55.

b) Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dime-  
toxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimidina.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 4b por reducción de  
4,5-metilendioxi-2N-(2- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-  
-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimida con polvo de zinc en ácido acético  
glacial.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 9:1) : 0,4.

20 Ejemplo 11.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenil-  
etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

25 5 g (12,1 moles) del compuesto obtenido según el Ejem-  
plo 3 son calentados a 100°C durante 1 hora en una mezcla  
de 1,38 g (30 milimoles) de ácido fórmico y 1,5 g (20 mili-  
moles) de formalina. Después del enfriamiento, la solución  
de reacción es alcalinizada por adición de lejía de sosa  
2 N, es extraída con cloroformo, y la fase en cloroformo  
es lavada con agua, secada y concentrada en vacío. Se cro-  
30 matografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/meta

nol = 45/1), se concentran las fracciones principales y la base se precipita a partir de ácido clorhídrico etéreo en forma de clorhidrato.

Punto de fusión: 170-172°C.

5

Ejemplo 12.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-fenil etil-n-propil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

10

Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina en 100 ml de acetona es calentada a reflujo durante 6 horas tras añadirse 20 ml de 1-bromopropano y 5 g de carbonato de potasio. Después del enfriamiento se separa por filtración de la sustancia sólida, y se concentra el producto filtrado. Se recoge en éter, se separa nuevamente por filtración del material insoluble y después de la concentración se precipita el clorhidrato a partir de ácido clorhídrico etéreo.

15

Punto de fusión: 120-122°C (acetona/metanol).

20

Análogamente a los Ejemplos 1 a 12 se prepararon además los siguientes compuestos:

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-n-propilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 120-122°C (en acetona/metanol).

25

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-metil-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimidina.

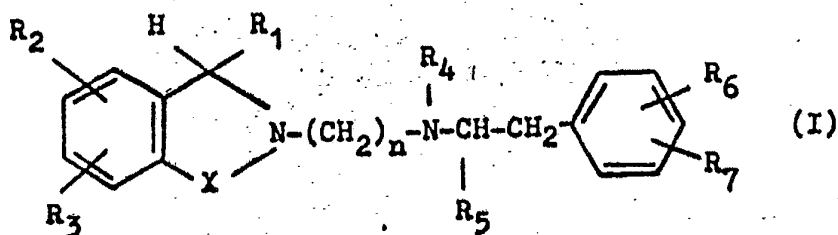
Punto de fusión: 149-151°C.

30

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas arilalcoholaminas sustituidas de la fórmula general I,



20 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjuntamente con  $R_2$  el grupo metilendioxi o etilendioxi;  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior;  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior;  $R_7$  significa un grupo alcoxi inferior o conjuntamente con  $R_6$  el grupo metilendioxi o etilendioxi; X significa el grupo carbonilo; y n significa el número 2 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II

25

30



10 y, en caso deseado, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, se somete a éste a alcoholilación, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas entre 0 y 250°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno nascente o con hidrógeno activado catalíticamente.

20 4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARILALCOHILAMINAS SUSTITUIDAS.

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

25

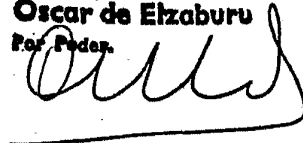
30

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. OCT. 1976

P. A.

Oscar de Elzaburu  
Por Fedes.



5

10

15

20

25

30

MEB.-