

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO: <i>5020202020</i>	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 14.OCT.1976	

P.- 62.742

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO: P 25 58 273.4	23.12.75	Rep.Fed.AL.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <i>C07D, A61K</i>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 445.812
------------------------	---	---

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

71 SOLICITANTE (S) Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG
---

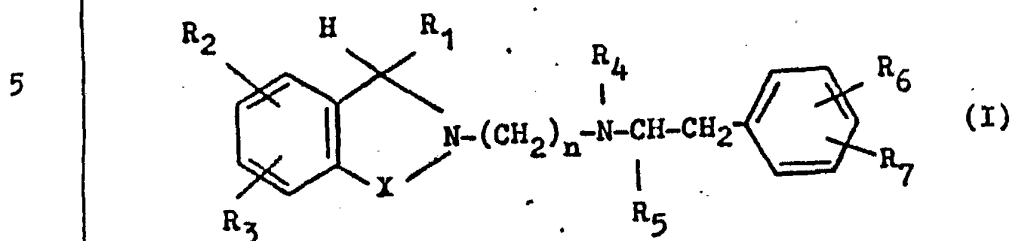
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Biberach an der Riss, República Federal Alemana
--

72 INVENTOR (ES) Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhart 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 arilalcoholaminas sustituidas de la fórmula general I,



10 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o el grupo fenilo;

$R_2$  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, significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo 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 o sulfonilo; y

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

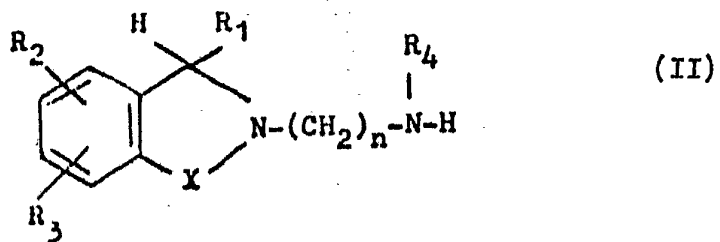
30 Para los radicales alcoholo mencionados con ocasión de la definición de los radicales  $R_1$ ,  $R_4$  y  $R_5$  entran en consideración especialmente los significados de los grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y para los radicales alcoxi mencionados con ocasión de la definición de los radi-

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

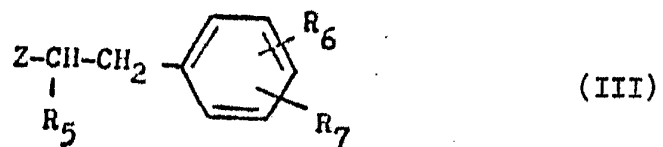
Los compuestos de la fórmula general I anterior, y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto de disminución de la frecuencia cardíaca.

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

Reacción de una ftalimidina de la fórmula general II,



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  y  $n$  son como se han definido al comienzo, con un compuesto aralcohílico de la fórmula general III,



en la que  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son como se han definido al comienzo, y  $Z$  representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente, por ejemplo en acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o cloruro de metileno, y convenientemente, dependiendo de la capacidad para reaccionar del radical Z, a temperaturas entre 0 y 150°C. Es ventajosa la presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo un alcoholato, un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, o una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, o de un acelerador de la reacción, tal como por ejemplo yoduro de potasio.

Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, se puede alcoholar a éste mediante alcoholación, por ejemplo por reacción con un halogenuro de alcoholo o sulfato de dialcoholo correspondiente, o se le puede metilar por reacción con formaldehído/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 las fórmulas generales II hasta III, utilizados como sustancias de partida, pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos. Así, por ejemplo, una ftalimidina de la fórmula general II se obtiene por reducción de una correspondiente ftalimida con polvo de zinc en ácido acético glacial y eventualmente por subsiguiente alcoholación.

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.

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

A = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina;

10 B = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido;

C = clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina;

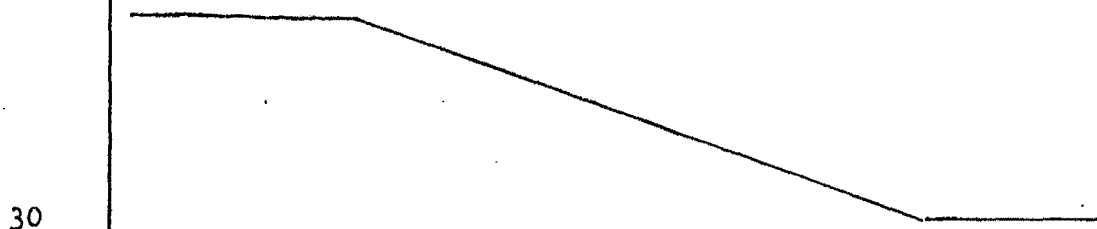
15 D = Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina; y

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

1. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en cobayas narcotizadas:

20 Con cobayas en estado de narcosis con uretano se registró la frecuencia cardíaca por electrocardiograma. Las sustancias a investigar fueron administradas en dosis crecientes entre 0,5 y 20 mg/kg, i.v.

25 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
B	0,5	5	- 9,8
	1,0	5	-20,0
	2,0	5	-27,4
	5,0	5	-37,6
	10,0	5	-46,9
	20,0	5	-53,9

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

25 Aurículas, que latían espontáneamente, aisladas, de co-  
bayas 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  
30 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

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

5

Sustancia	Disminución de la frecuencia cardíaca en %
A	- 52
C	- 60
D	- 51
E	- 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)).

20

25

Sustancia	$DL_{50}$
A	98 mg/kg i.v.
A	1.570 mg/kg p.o.
B	100 mg/kg i.v.

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

5,3 g (0,02 moles) de 5,6-dimetoxi-N-(2-N-metilamino)-propil-ftalimidina, 4,0 g (0,02 moles) de cloruro de 3,4-dimetoxi-feniletilo y 4,2 g de carbonato de potasio son calentados a reflujo durante 5 horas en 100 ml de clorobenceno. Después del enfriamiento, se filtra la solución y el producto filtrado se concentra en vacío. El producto bruto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1). Las fracciones concentradas se disuelven en acetona y se precipita el clorhidrato por adición de ácido clorhídrico etéreo.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 2.

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

5 g (12,1 moles) del compuesto, de punto de fusión 207-209°C, obtenido según el Ejemplo 1 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 milimoles) 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 cromatografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 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.

Ejemplo 3.

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

Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletil-amino $\sqrt{7}$ -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.

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

Análogamente a los Ejemplos 1 a 3 se prepararon además los siguientes compuestos:

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

Punto de fusión: 146-148°C.

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

Punto de fusión: 207-209°C.

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

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

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

Punto de fusión: 149-151°C.

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

10 Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,4.

Clorhidrato de 3-fenil-5-cloro-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido.

Valor  $R_f$  (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,5.

15 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino)-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido.

Punto de fusión: 196-198°C (acetona).

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

Punto de fusión: 237-239°C.

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

Punto de fusión: 208-210°C.

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

Punto de fusión: 206-208°C.

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

30 Punto de fusión: 180-182°C.

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

Punto de fusión: 235-237°C.

5 Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-  
-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-  
-dióxido.

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

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

10 Punto de fusión: 135-136°C.

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

Punto de fusión: 183-185°C.

15

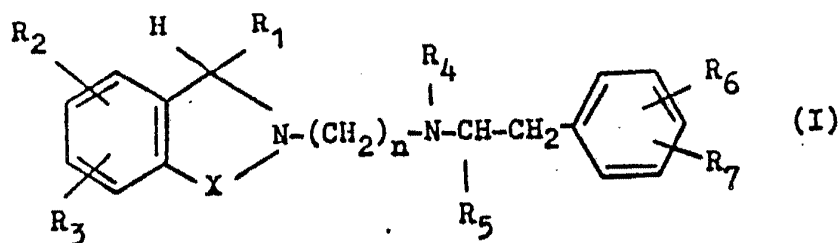
### REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-  
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-  
vención en España, por VEINTE años, son los que se recogen  
25 en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas aril  
alcoholaminas sustituidas de la fórmula general I,

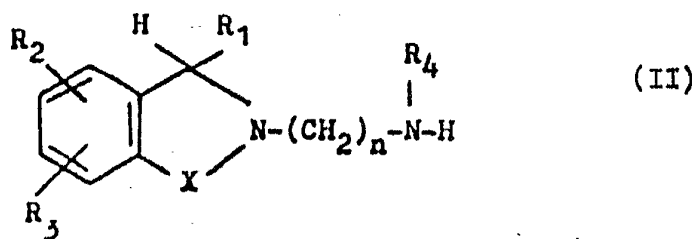
30



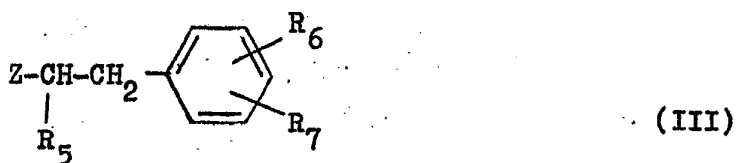
10 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o el grupo fenilo;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjuntamente con  $R_2$  el grupo metilendioxi o etilendioxi;  $R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo 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 o sulfonilo; 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 hace reaccionar una ftalimidina de la fórmula general. II.

15

20



en la que  $R_1$  hasta  $R_4$ , X y n son como se han definido al comienzo, con un compuesto aralcohílico de la fórmula general III.



10 en la que  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son como se han definido al comienzo y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o aril sulfoniloxi; y, en caso deseado, caso de que se obtenga un

15 compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, se somete a éste a alcoholación, 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.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas entre 0 y 150°C.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácidos y/o de un acelerador de la reacción.

25

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL ALCOHILAMINAS SUSTITUIDAS.

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

30

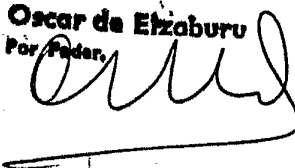
Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14.OCT.1976

5

P. A.

10

Oscar de Ezaburu  
Por Poder.  


15

20

25

30

MPB.-