

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	14.OCT.1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.743

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 58 273.4	23-12-75	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	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, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Willi Diederer, Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie y Dr. Jürgen Dämmgen

(73) TITULAR (ES)

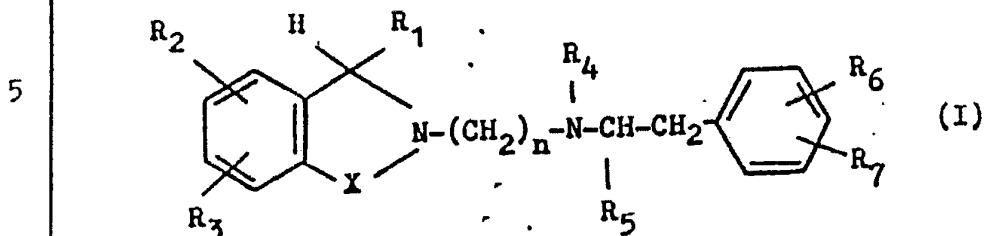
(74) REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

TGG.

POOR
QUALITY

1 Objeto de la presente solicitud son nuevas aril-
alcoholaminas sustituidas de la fórmula general I,



10 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
coholo 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 me-
toxi, o juntamente con R_2 el grupo metilendioxi o etilen-
dioxi;

R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, sig-
nifican átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior;

20 R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
coxi inferior;

R_7 significa un grupo alcoxi inferior, o junta-
mente 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 adi-
ción de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
nicos o inorgánicos.

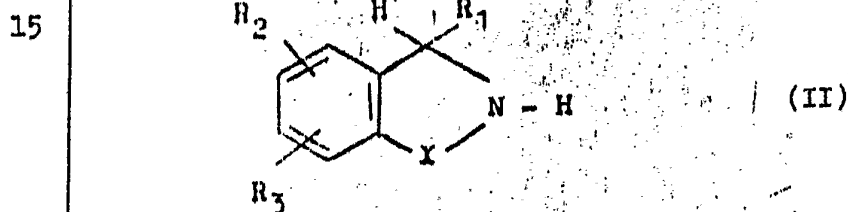
30 Para los radicales alcoholo mencionados con oca-
sión de la definición de los radicales R_1 , R_4 y R_5 entran
en consideración especialmente los significados de los gru-
pos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y para los radica-

1 les alcoxi mencionados con ocasión de la definición de los
 2 radicales R_6 y R_7 entran en consideración especialmente --
 3 los significados de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o --
 4 isopropoxi.

5 Los compuestos de la fórmula general I anterior,
 6 y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propieda
 7 des farmacológicas, especialmente un efecto de disminución
 8 de la frecuencia cardíaca.

9 Los nuevos compuestos de la fórmula I anterior -
 10 pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedi-
 11 miento:

12 Reacción de un 1H-ftalimidina de la fórmula gene
 13 ral II,



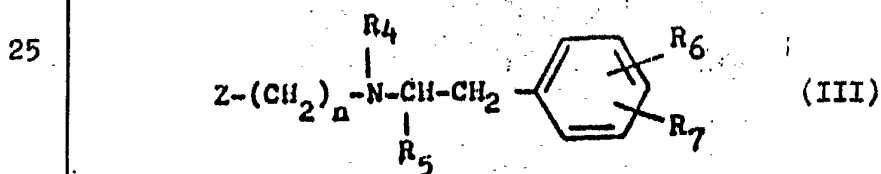
16

17

18

19

20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X son como se han definido al co- -
 21 mienzo, con una alcoholamina de la fórmula general III,



26

27

28

29

30

1 en la que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se han definido al -
comienzo y Z representa un grupo sobrante activo tal como
un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo alcohilsulfoni
loxi o arilsulfoniloxi.

5 La reacción se lleva a cabo eventualmente en un
disolvente, por ejemplo en acetona, dimetilformamida, dime
tilsulfóxido o metanol, 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 fi
10 jador de ácidos, tal como por ejemplo un alcoholato, un hi
dróxido de metal alcalino, una amida de metal alcalino o -
una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridi
na, o de un acelerador de la reacción tal como por ejemplo
yoduro de potasio.

15 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 dialco
hilo correspondiente, o se le puede metilar por reacción -
20 con formaldehído/ácido fórmico.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I
pueden ser transformados con ácidos orgánicos o inorgáni--
cos en sus sales fisiológicamente compatibles. En calidad
de ácidos se han mostrado como apropiados, por ejemplo, --
25 ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, áci
do sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido malei
co.

Los compuestos de las fórmulas generales II has-
ta III, utilizados como sustancias de partida, pueden ser
30 preparados de acuerdo con procedimientos en sí conocidos.

1 Así, por ejemplo, una 1H-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.

5 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
10 cardíaca.

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

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

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

C = clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\bar{2}$ -(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino $\bar{7}$ -propil)-ftalimidina;
20

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

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

25 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
30 crecientes entre 0,5 y 20 mg/kg, i.v.

1 La siguiente tabla contiene las variaciones de -
la frecuencia cardíaca

5

Sustancia	Dosis mg/kg i.v.	n	Disminución porcen- tual de la frecuen- cia 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

10

15

20

2.- Efecto sobre la frecuencia cardíaca en aurí-
culas 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 solu-
ción de Tyrode. La solución nutritiva fue abastecida con --
Carbogen (95% de O₂ + 5% de CO₂) y mantenida constante a -
30°C. Las contracciones fueron registradas isométricamente
mediante una tira de medición de dilatación en un poligra-
fo de Grass. Las sustancias a investigar fueron añadidas a

25

30

1 los baños de órganos, de manera que resultaron diluciones
 finales de 10^{-5} g/ml. Se investigaron 5 aurículas por cada
 sustancia.

5 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.

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

15

3.- Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda de las sustancias a investi-
 gar fue determinada en ratones (tiempo de observación : 14
 días) después de administración por vía oral o intraveno-
 20 sa. Se calculó la DL_{50} a partir del porcentaje de los ani-
 males que murieron después de diferentes dosis dentro del
 tiempo de observación (véase J. Pharmacol. exp. Therap. --
 96, 99 (1.949)):

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 compues-

1 tos de la fórmula general I así como sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles, eventualmente en --
combinación con otras sustancias activas, pueden ser incor-
porados en las formas de preparados galénicos usuales, ta-
5 les como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, solucio-
nes 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 inven-
to con mayor detalle:

10

Ejemplo 1

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

15

En una solución de 3,0 g (15 milimoles) de 5,6 -
-dimetoxi-ftalimidina en 100 ml de dimetilformamida se in-
corporan 0,5 g de hidruro de sodio y a continuación se ca-
lienta durante 30 minutos a 80°C. Después de ello se añaa-
den gota a gota 8,5 g (30 milimoles) de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi
-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -3-cloro-propano disueltos en 100
20 ml de dimetil-formamida y se calienta a 140°C durante 7 ho-
ras. Después del enfriamiento se mezcla con agua y se ex-
trae varias veces por agitación con cloroformo. Las fases
orgánicas son secadas y concentradas hasta sequedad en va-
cío. El producto bruto es purificado por cromatografía en
columna sobre gel de sílice. Mediante precipitación con --
25 ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 2

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

30

1 5 g (12,1 moles) del compuesto, de punto de fu-
sión 207-209°C, obtenido según el Ejemplo 1 son calentados
a 100°C durante 1 hora en una mezcla de 1,38 g (30 milimo-
les) de ácido fórmico y 1,5 g (20 milimoles) de formalina.
5 Después del enfriamiento, la solución de reacción es alcali-
nizada por adición de lejía de sosa 2 N, es extraída con
cloroformo, y la fase en cloroformo es lavada con agua, se
cada y concentrada en vacío. Se cromatografía el residuo -
sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 45/1), se concen-
10 tran las fracciones principales y la base se precipita a
partir de ácido clorhídrico etéreo en forma de clorhidra-
to.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3

15 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-dime-
toxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftali-
20 midina en 100 ml de acetona es calentada a reflujo durante
6 horas tras añadirse 20 ml de 1-bromopropano y 5 g de car-
bonato de potasio. Después del enfriamiento se separa por
filtración de la sustancia sólida, y se concentra el pro-
ducto filtrado. Se recoge en éter, se separa nuevamente --
por filtración del material insoluble y después de la con-
25 centración 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:

30

- 1 Clorhidrato de 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl
-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 146-148°C.
Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimeto
- 5 xi)-feniletíl-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 207-209°C.
Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimeto
xi)-feniletíl-n-propilamino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 120-122°C (en acetona/metanol).
- 10 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimeto
xi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -etil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 149-151°C.
2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -
-propil)-3-fenil-ftalimidina.
- 15 Valor R_f (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,4.
Clorhidrato de 3-fenil-5-cloro-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-di
metoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-1,2-benzoisotiazolo-
lin-1,1-dióxido.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,5.
- 20 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimeto
xi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-1,2-benzoisotiazolin -
-1,1-dióxido.
Punto de fusión: 196-198°C (acetona).
Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-di
- 25 metoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 237-239°C.
Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-di
metoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 208-210°C.
- 30 Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-me

1 tilendioxi)-feniletíl-metil-amino γ -propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 206-208°C.

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

5 Punto de fusión: 180-182°C.

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

Punto de fusión: 235-237°C.

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

15 Punto de fusión: 135-136°C.

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

Punto de fusión: 183-185°C.

20

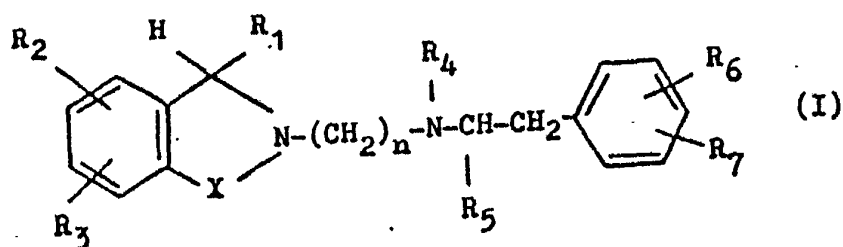
REIVINDICACIONES

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:

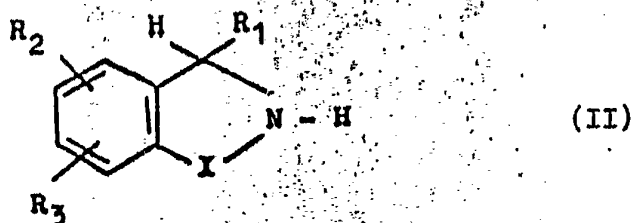
25

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

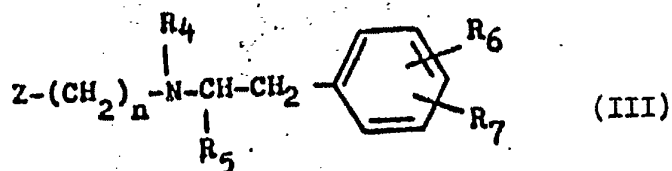
30



1 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
 cohilo inferior o el grupo fenilo; R_2 significa un átomo -
 de hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi; R_3 sig-
 nifica un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjunta-
 5 mente 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 áto-
 mo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior; R_7 significa -
 un grupo alcoxi inferior o conjuntamente con R_6 el grupo -
 10 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 1H-ftalimidina de la fórmula gene--
 15 ral II,



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y X son como se han definido al co-
 mienzo, con una alcoholamina de la fórmula general III,



30

1 en la que R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n 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 alcohilsulfonilo
xi o arilsulfonilo; y, en caso deseado, caso de que se ob
5 tenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 -
representa un átomo de hidrógeno, se somete a éste a alco-
hilación, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general
I se transforma en una sal por adición de ácido fisiológi-
camente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, -
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un di-
solvente y a temperaturas entre 0 y 150°C.

15 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 ace-
lerador de la reacción.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
arilalcoholaminas sustituidas.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 14.OCT.1976

25 P.A.

F C M

Oscar de E...
Por F...


30