

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		31	452394		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14. OCT. 1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.744

Case 5/655 IV
Dr. Fl/pf
Div. IV

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 58 273.4		23-12-75		Rep. Fed. Al.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
					Nº 445.812

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

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

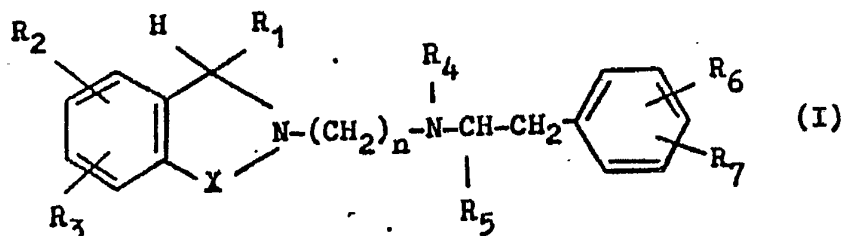
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Biberach an der Riss, República Federal Alemana	

72	INVENTOR (ES)
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Willi Diederen, 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 arilal
 cohileminas sustituidas de la fórmula general I,



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
 cohilo inferior ó el grupo fenilo;

R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de -
 cloro o el grupo metoxi;

R₃ significa un átomo de hidrógeno o el grupo me-
 toxi, o juntamente con R₂ el grupo metilendioxi o etilendio-
 xi;

R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, sig-
 nifican átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior;

R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 coxi inferior;

R₇ significa un grupo alcoxi inferior, o juntamen-
 te con R₆ el grupo metilendioxi o etilendioxi;

X significa el grupo carbonilo; y

n significa el número 2 ó 3, y sus sales por adi-
 ción de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
 nicos o inorgánicos.

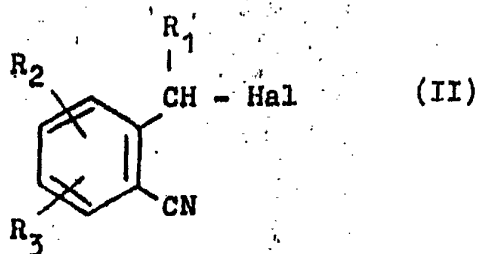
Para los radicales alcoholo mencionados con oca-
 sión de la definición de los radicales R₁, R₄ y R₅ entran -
 en consideración especialmente los significados de los gru-
 pos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y para los radica-

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

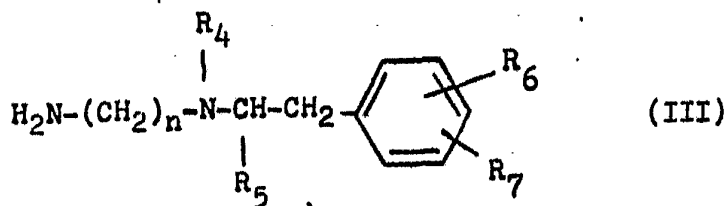
5 Los compuestos de la fórmula general I anterior,
 6 y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propieda-
 7 des farmacológicas, especialmente un efecto de disminución
 8 de la frecuencia cardíaca.

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 halogenuro de bencilo de la fórmu-
 13 la general II,



16 en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido al comienzo,
 17 y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una -
 18 amina de la fórmula general III,



1 en la que R_4 hasta R_7 y n son como se han definido al comien-
zo, y subsiguiente hidrólisis de la 1-imino-ftalimidina ob-
tenida.

5 La reacción se lleva a cabo eventualmente en un -
disolvente, por ejemplo en acetona, etanol, dimetilformami-
da, dimetilsulfóxido o cloruro de metileno, y conveniente-
mente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas -
entre 50 y 150°C. Es ventajosa la presencia de un agente fi-
jador de ácidos, tal como por ejemplo un alcoholato, un hi-
10 dróxido de metal alcalino, un carbonato 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 La subsiguiente hidrólisis se lleva a cabo conve-
nientemente en presencia de una base tal como carbonato de
calcio o en presencia de un ácido tal como ácido clorhídri-
co en un medio acuoso tal como etanol /agua o dioxano/ agua,
y a temperaturas entre 50°C y la temperatura de ebullición
del disolvente utilizado.

20 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 --
25 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
30 clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sul-

1 fúrico, 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, un halogenuro de bencilo de la fórmula general II se obtiene preferiblemente por halogenación de un correspondiente tolueno, por ejemplo con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono, eventualmente con adición de un iniciador de radicales tal como peróxido de dibenzóilo y/o bajo irradiación con UV.

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 7-propil)-ftalimidina;

B = clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino 7-propil)-ftalimidina;

C = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino 7-propil)-ftalimidina; y

D = clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3-(2-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino 7-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

1 sustancias a investigar fueron administradas en dosis crecientes entre 0,5 y 20 mg/kg, i.v.

La siguiente tabla contiene las variaciones de la frecuencia cardíaca

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

15 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 O₂ + 5% de CO₂) y mantenida constante a --
 20 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 10⁻⁵ g/ml. Se investigaron 5 aurículas por cada
 25 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.

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

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 DL₅₀ 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 (1.949)):

Sustancia	DL ₅₀
A	98 mg/kg i.v.
A	1.570 mg/kg p.o.

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)-fenil-
etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

a) 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -
-3-(1-imino-5,6-dimetoxi-ftalimidin-2-il)-propano.

6,4 g (0,025 moles) de bromuro de 2-ciano-4,5-di-
metoxi-bencilo y 6,3 g (0,025 moles) de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-
-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -3-amino-propano son calentados a
reflujo durante 6 horas en 80 ml de etanol. Después del en-
friamiento, el disolvente es eliminado en vacío y el pro-
ducto bruto es utilizado posteriormente en la etapa de reac-
ción b), sin purificación adicional.

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

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

5 g de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-metil-ami-
no $\sqrt{7}$ -3-(1-imino-5,6-dimetoxi-ftalimidin-2-il)-propano y 11
g de carbonato de potasio son calentados a reflujo durante
8 horas en una mezcla de 50 ml de etanol y 80 ml de agua.
Se concentra en vacío y se purifica el producto bruto por
cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol - -
= 19/1). A partir de la fracción concentrada se obtiene la
base libre, que es precipitada en forma de clorhidrato a -
partir de acetona con ácido clorhídrico etéreo.

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.

1 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, se cada y concentrada en vacío. Se cromatografía el residuo - sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 45/1), se concen- 5 tran las fracciones principales y la base se precipita a partir de ácido clorhídrico etéreo en forma de clorhidra- 10 to.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3

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

Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-dime- 20 toxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-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 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 Clorhidrato de 2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl

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

Punto de fusión 146-148°C.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- γ -2-(3,4-dime-
toxi)-feniletíl-amino γ -propil)-ftalimidina.

5 Punto de fusión: 207-209°C.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- γ -2-(3,4-dime-
toxi)-feniletíl-n-propilamino γ -propil)-ftalimidina.

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

10 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-3- γ -2-(3,4-dimeto-
xi)-feniletíl-metil-amino γ -etil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 149-151°C.

2N-(3- γ -2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino γ -
-propil)-3-fenil-ftalimidina.

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

15 Clorhidrato de 5,6-metilendioxi-2N-(3- γ -2-(3,4 -
-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino γ -propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 237-239°C.

Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- γ -2-(3,4-di-
metoxi)-feniletíl-metil-amino γ -propil)-ftalimidina.

20 Punto de fusión: 208-210°C.

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

Punto de fusión: 206-208°C.

25 Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3- γ -2-(3,4-me-
tilendioxi)-feniletíl-metil-amino γ -propil)-ftalimidina.

Punto de fusión 180-182°C.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- γ -2-(3,4-metil-
endioxi)-feniletíl-metil-amino γ -propil-ftalimidina.

Punto de fusión: 235-237°C.

30 Clorhidrato de 3-metil-5,6-dimetoxi-2N-(3- γ -2 -

1 -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 135-136°C.

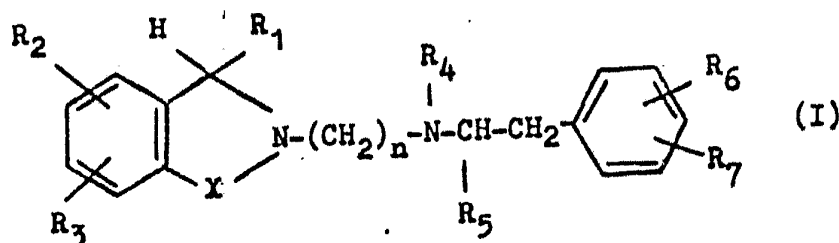
5 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-fenil-isopropil-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 183-185°C.

REIVINDICACIONES

10 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 preparación de nuevas arilalcohilaminas sustituidas de la fórmula general I,

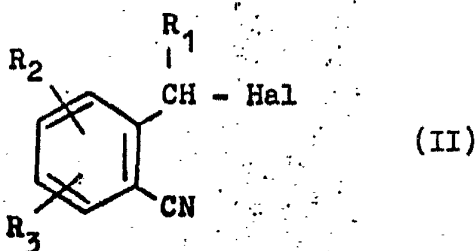


20 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol inferior o el grupo fenilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi; R₃ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjuntamente con R₂ el grupo metilendioxi o etilendioxi; R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohol inferior; R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior; R₇ significa un grupo alcoxi inferior o conjuntamente con R₆ el grupo -

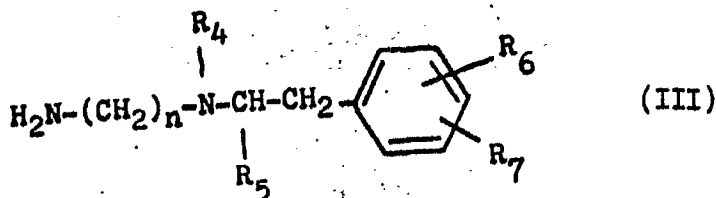
25

30

1 metilendioxi y etilendioxi; X significa el grupo carboni--
 2 lo; y n significa el número 2 ó 3, así como de sus sales -
 3 por adición de ácido fisiológicamente compatibles con áci-
 4 dos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace
 5 reaccionar un halogenuro de bencilo de la fórmula general
 II,



15 en la que R₁ hasta R₃ son como se han definido al comienzo
 y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una
 amina de la fórmula general III,



25 en la que R₄ hasta R₇ y n son como se han definido al co-
 mienzo, y se hidroliza la 1-imino-ftalimidina obtenida; y,
 en caso deseado, caso de que se obtenga un compuesto de la
 fórmula general I, en la que R₄ representa un átomo de hi-
 drógeno, se somete a éste a alcoholación, y/o un compuesto
 30 obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal
 por adición de ácido fisiológicamente compatible con un --

1 ácido orgánico o inorgánico.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, ca-
racterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disol-
vente y a temperaturas entre 50 y 150°C.

5 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a y -
2^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en pre-
sencia de un agente fijador de ácidos y/o de un acelerador
de la reacción.

10 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a
y 2^a, caracterizado porque la hidrólisis subsiguiente se --
lleva a cabo en presencia de una base y a temperaturas en--
tre 50°C y la temperatura de ebullición del disolvente uti-
lizado.

15 5^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas
arilalcoholaminas sustituidas.

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

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

Madrid, 14.OCT.1976

P.A.

25 **Oscar de Elzaburu**
Por / Poder.

