

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(16) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	14.OCT.1976	

P.- 62.745

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 25 58 273.4	23.12.75	Rep.Fed.AL.

(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, República Federal Alemana

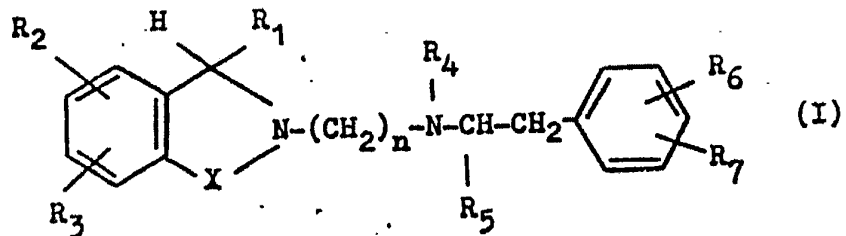
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Eberhard Kutter, Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Willi Diederer, Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie y Dr. Jürgen Dämmgen

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.- 62.745

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



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;

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;

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

X significa el grupo carbonilo; y

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

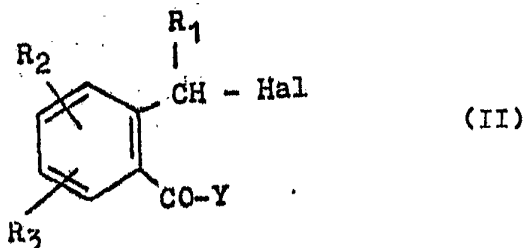
Para los radicales alcoholo mencionados con ocasión de la definición de los radicales R_1 , R_4 y R_5 entran en consideración especialmente los significados de los grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y para los radicales

1 alcoxi mencionados con ocasión de la definición de los radi-
cales R_6 y R_7 entran en consideración especialmente los sig-
nificados de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

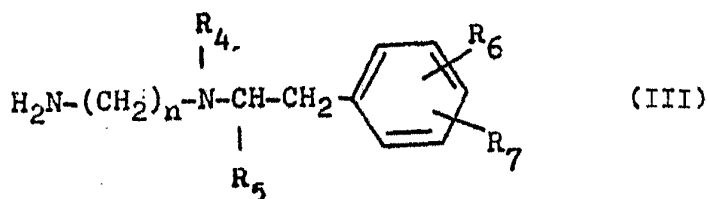
Los compuestos de la fórmula general I ante-
5 rior, y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas pro-
piedades farmacológicas, especialmente un efecto de disminu-
ción de la frecuencia cardíaca.

Los nuevos compuestos de la fórmula I ante-
rior pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente pro-
10 cedimiento.

Reacción de un halogenuro de bencilo de la fór-
mula general II,



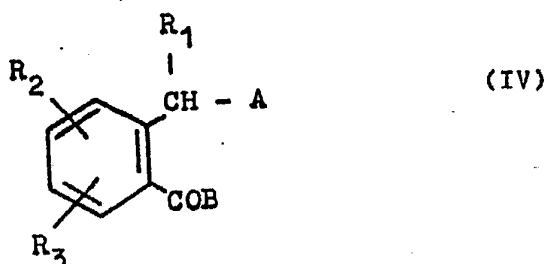
en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido al comienzo,
20 Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, e Y repre-
senta un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro,
bromo o yodo, o un grupo metoxi o fenoxi, con una amina de
la fórmula general III,



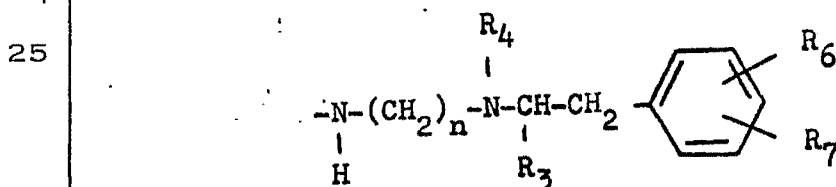
en la que R_4 hasta R_7 son como se han definido al comienzo.

La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente, por ejemplo en acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o cloruro de metileno, y convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 50 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.

En este caso el derivado de benzamida, formado "in situ", de la fórmula general IV,



20 en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido al comienzo, uno de los radicales A o B posee los significados arriba mencionados para Hal o Y y el otro de los radicales A o B representa un grupo de la fórmula



30 siendo R_4 hasta R_7 y n como se han definido al comienzo, puede ser aislado en caso deseado y a continuación hecho reac-

1 cionar ulteriormente.

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
5 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,
10 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, un halogenuro de bencilo de la fórmula general II se obtiene preferiblemente por halogenación
15 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
25 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:
30

1 A = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-
-dimetoxi)-fenil-etil-metil-amino]-propil)-ftalimidina;

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

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

10 D = clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3-[2-
-(3,4-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimi
dina.

1. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en co-
bayas narcotizados:

15 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.

La siguiente tabla contiene las variaciones
de la frecuencia cardíaca:

20

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

25

30

1 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 -
5 (1949)):

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

10
15 Para la administración farmacéutica los com-
puestos de la fórmula general I así como sus sales por adi-
ción de ácido fisiológicamente compatibles eventualmente en
combinación con otras sustancias activas, pueden ser incorpo-
rados 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.

20 Los siguientes Ejemplos deben explicar el in-
vento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

25 1,45 g (5 milimoles) de éster metílico de áci-
do 2-bromometil-4,5-dimetoxi-benzoico, 2,52 g (10 milimoles)
de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-metil-amino $\sqrt{7}$ -3-aminopropano
y 3 g de carbonato de potasio son calentados a reflujo duran-
te 4 horas en 200 ml de metiletilcetona. Después del enfria-
30 miento se separa por filtración del material insoluble, y el

1 producto filtrado se concentra en vacío. El producto bruto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1). Por precipitación con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato.

5 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

10 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
15 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.

20 Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3

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

25 Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino)-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
30 producto filtrado. Se recoge en éter, se separa nuevamente

1 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).

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

Clorhidrato de 2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 146-148°C.

10 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 207-209°C.

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-n-propilamino]-propil)-ftalimidina.

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

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-etil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 149-151°C.

20 2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-3-fenil-ftalimidina.

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

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

25 Punto de fusión: 237-239°C.

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

Punto de fusión: 208-210°C.

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

- 1 Punto de fusión: 206-208°C.
Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3-[2-(3,4-
-metilendioxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 180-182°C.
- 5 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-me
tilendioxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 235-237°C.
Clorhidrato de 3-metil-5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-
-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.
- 10 Punto de fusión: 135-136°C.
Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-
-dimetoxi)-fenil-isopropil-metil-amino]-propil)-ftalimidina.
Punto de fusión: 183-185°C.

15

REIVINDICACIONES

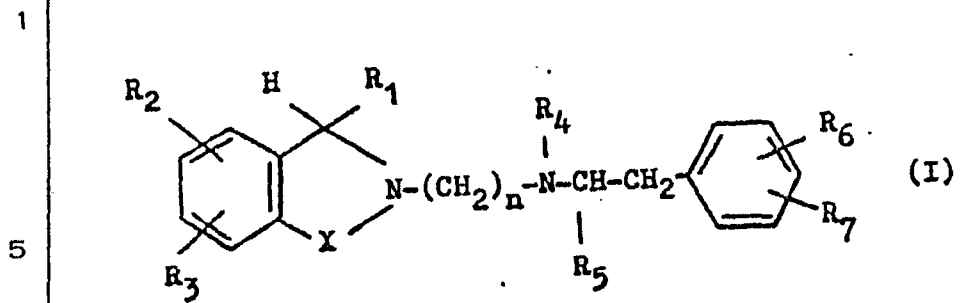
20

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,

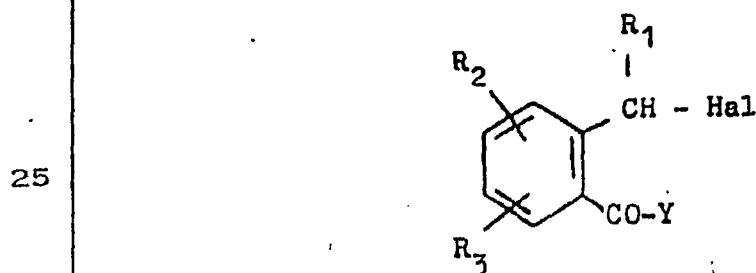
30



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; y n significa el número 2 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácido orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de bencilo de la fórmula general II

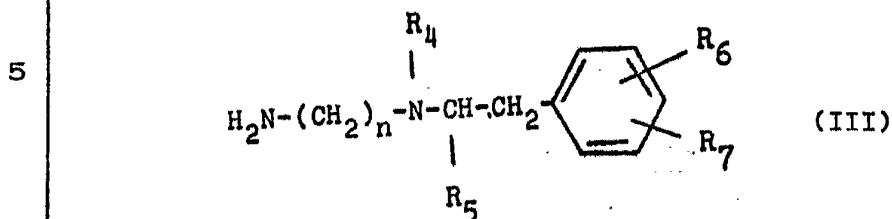
15

20



30 en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido al comienzo, Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, e Y representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro,

1 bromo o yodo, un grupo metoxi o fenoxi, con una amina de
la fórmula general III

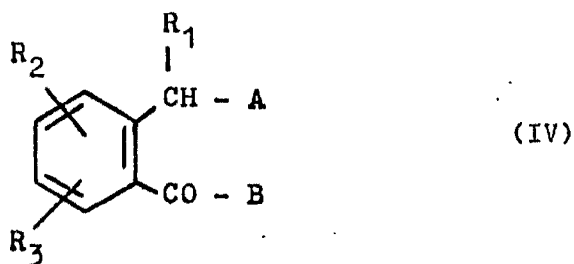


10 en la que R_4 hasta R_7 son como se han definido al comienzo;
y, en caso deseado, caso de que se obtenga un compuesto de
la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de
hidrógeno, se somete a éste a alcoholación, y/o un compues-
to obtenido de la fórmula general I se transforma en una -
15 sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con
un ácido orgánico o inorgánico.

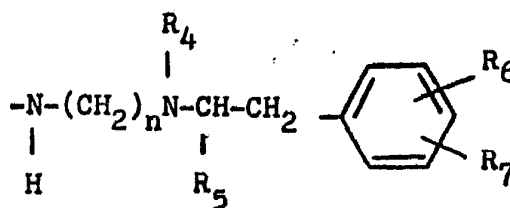
2^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un
disolvente y a temperaturas entre 50 y 150°C.

20 3^a.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1^a y 2^a, 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 4^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado porque es aislado un derivado de benzamí-
da, formado "in situ", de la fórmula general IV



10 en la que R_1 hasta R_3 son como se han definido inicialmente, uno de los radicales A o B posee los significados mencionados en la reivindicación para Hal o Y y el otro de los radicales A o B representa un grupo de la fórmula



20 en donde R_4 hasta R_7 y n son como se han definido al comienzo.

25 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas arilalcoholaminas sustituidas.

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

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

Madrid, 14.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,