

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	10 A 1
12	12 FECHA DE PRESENTACION	
	452390	
	14. OCT. 1976	

P.- 62.746
Case 5/655 VI
Dr FL/pt
Div. VI

13 PRIORIDADES:	12 FECHA	13 PAIS
14 NUMERO		
P 25 58 27364	23-12-75	Rep. Fed. Alemana

15 FECHA DE PUBLICIDAD	15 CLASIFICACION INTERNACIONAL	15 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D, A6LK	Nº 445.812

16 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIACOHILAMINAS SUSTITUIDAS"

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

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

18 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.

19 TITULAR (ES)

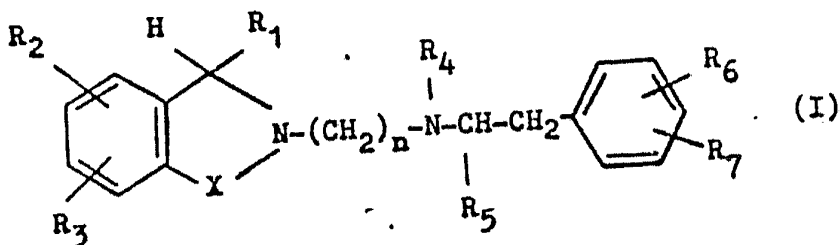
20 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

lfg

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**POOR
QUALITY**

Objeto de la presente solicitud son nuevas arilalco-
hilaminas sustituidas de la fórmula general I,



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 clo-
ro 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, signi-
ficán 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, juntamente con
 R_6 el grupo metilendioxi o etilendioxi;

X significa el grupo carbonilo o sulfonilo; y

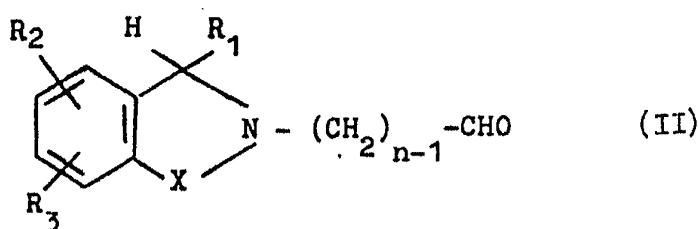
n significa el número 2 ó 3, y sus sales por adición
de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos
o inorgánicos.

Para los radicales alcohol 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 ra-
dicales R_6 y R_7 entran en consideración especialmente los
significados de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o iso-
propoxi.

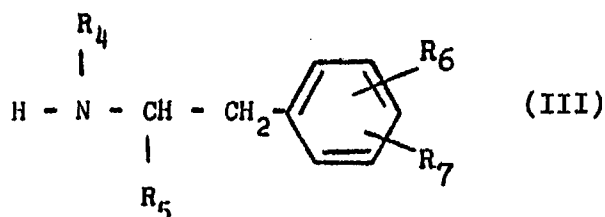
1 Los compuestos de la fórmula general I anterior, y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto de disminución de la frecuencia cardíaca.

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

Reacción de un ftalimidin-aldehído de la fórmula general II,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y n son como se han definido al comienzo, o de su acetal, con una amina de la fórmula general III,



en la que R_4 hasta R_7 son como se han definido al comienzo, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente.

20 La aminación reductiva se lleva a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio/carbón con una presión de hidrógeno de 5 atmósferas, en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano y a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 80°C.

25 Si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, se puede alcohilar a éste mediante alcoholación, por ejemplo por reacción con un halogenuro de alcoholilo o sulfato de dialcoholilo correspondiente, o se le puede metilar por reacción con formaldehído/ácido fórmico.

30 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I pue-

1 den ser transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en
sus sales fisiológicamente compatibles. En calidad de ácidos
se han mostrado como apropiados, por ejemplo, ácido clorhí-
drico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
5 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.

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

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

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

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

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

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

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

25 1. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en cobayas
narcotizados;

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

30 La siguiente tabla contiene las variaciones de la fre-
cuencia 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

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 fué 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 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 au-

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

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

3. Toxicidad aguda.

10 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)).

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

25 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.

30 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- \int 2-(3,4-dimetoxi)-fenil
etilamino \int -propil)-ftalimidina

En una solución de 3,2 g (10 milimoles) de 3- \int N-(5,6-
dimetoxi-ftalimidin \int -propionaldehido-dietilacetal y 1,8 g
(10 milimoles) de 3,4-dimetoxi-fenil-etilamina en 100 ml de
etanol se introduce hidrógeno durante 4 horas, tras añadir
0,3 g de paladio/carbon (al 10%) a una temperatura de 50°C
y 5 atmósferas de presión. Después de terminada la absor-
ción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador
y la solución se concentra por evaporación en vacío. Por
precipitación con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el
clorhidrato.

Punto de fusión: 207-209°C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- \int 2-(3,4-dimetoxi)-feni
letil-metil-amino \int -propil)-ftalimidina

5 g (12,1 moles) del compuesto obtenido según el
Ejemplo 1 son calentados a 100°C durante 1 hora en una mez
cla de 1,38 g (30 milimoles) de ácido fórmico y 1,5 g (20
milimoles) de formalina. Después del enfriamiento, la solu
ción de reacción es alcalinizada por adición de lejía de
sosa 2 N, es extraída con cloroformo, y la fase en cloro-
formo es lavada con agua, secada y concentrada en vacío.
Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (clorofo
rmo/metanol = 45/1), se concentran las fracciones principa
les y la base se precipita a partir de ácido clorhídrico
etéreo en forma de clorhidrato.

Punto de fusión: 170-172°C.

Ejemplo 3

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

Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletilamino $\sqrt{}$ -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:

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

Punto de fusión: 146-148°C.

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

20 Punto de fusión: 207-209°C.

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

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

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

25 Punto de fusión: 149-151°C.

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

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

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

1 1,1-dióxido.

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

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

5 Punto de fusión: 196-198°C (acetona).

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

Punto de fusión: 237-239°C.

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

Punto de fusión: 208-210°C.

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

Punto de fusión: 206-208°C.

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

Punto de fusión: 180-182°C.

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

Punto de fusión: 235-237°C.

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

25 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.

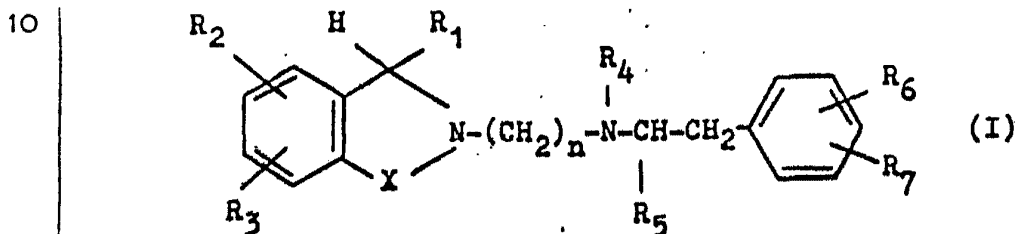
30 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino $\sqrt{7}$ -propil)-ftalimidina.

1 Punto de fusión: 170-172°C.

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:

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

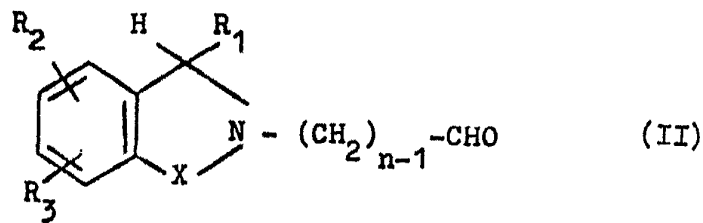


15 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo inferior o el grupo fenilo; R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi; R₃ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjuntamente con R₂ el grupo metilendioxi o etilendioxi;

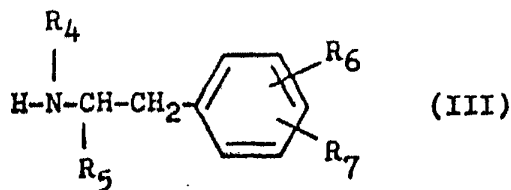
20 R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior; R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior; R₇ significa un grupo alcoxi inferior o conjuntamente con R₆ el grupo metilendioxi o etilendioxi;

25 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 un ftalimidin-aldehído de

30 la fórmula general II,



en la que R_1 , R_2 , R_3 , X y n son como se han definido al comienzo, o el acetal del mismo, con una amina de la fórmula general III,



15 en la que R_4 hasta R_7 son como se han definido al comienzo, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente; 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 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

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la aminación reductiva se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas entre 0 y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y 80°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la reacción con hidrógeno se lleva a cabo en presencia de paladio/carbón.

30 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas ari
lcoholaminas sustituidas.

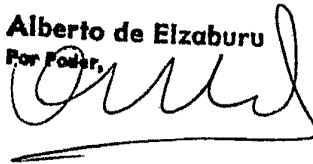
1 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14. OCT. 1976

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Forer,



5

10

15

20

25

MTS.

30