

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	452391	10	A1
22	FECHA DE PRESENTACION		14. OCT. 1976			

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.747

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO	23-12-75		Rep. Fed. A. I.	
F 25 58 273.4					

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		C07D, A61K		No 445.812	

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

71	SOLICITANTE (ES)
DR. KALL 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 Dieden, Dr. Walter Kobinger, Dr. Christian Lillie y Dr. Jürgen Döring.	

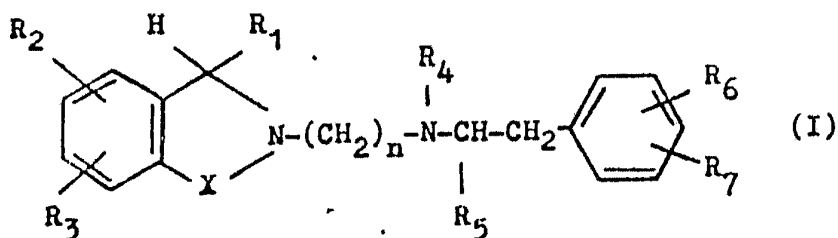
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. ALBENTO DE ELZABURU MARQUEZ	

**POOR
QUALITY**

P.- 62.747

Objeto de la presente solicitud son nuevas ari-
lcohilaminas sustituidas de la fórmula general I,



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alco-
hilo 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 etilén-
dioxo;

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 junta-
mente 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.

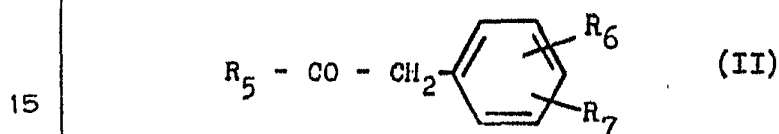
Para los radicales alcoholo mencionados con oca-
sión de la definición de los radicales R_1 , R_4 y R_5 entran
en consideración especialmente los significados de los gru-
pos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y para los radi-
cales alcoxi mencionados con ocasión de la definición de los

1 radicales R_6 y R_7 entran en consideración especialmente los
significados de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopro-
poxi.

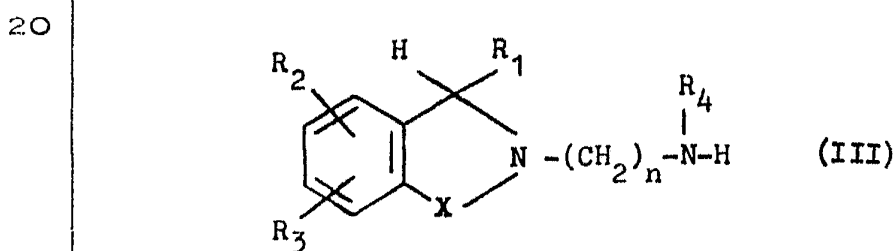
5 Los compuestos de la fórmula general I anterior,
y sus sales por adición de ácido, poseen valiosas propieda-
des farmacológicas, especialmente un efecto de disminución
de la frecuencia cardíaca.

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

Reacción de un compuesto carbonílico de la fór-
mula general II



en la que R_5 hasta R_7 son como se han definido al comienzo,
o de su acetal o cetal, con una ftalimidina de la fórmula
general III



25 en la que R_1 hasta R_4 , X y n son como se han definido al co-
mienzo, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente.

30 La aminación reductiva se lleva a cabo con hidró-
geno 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

1 como metanol, etanol o dioxano, y a temperaturas entre 0
y 100°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 20 y
80°C..

5 Si se obtiene un compuesto de la fórmula gene-
ral I, en la que R₄ 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 reac-
ción con formaldehído/ácido fórmico.

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

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

20 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 farmacológi-
cas; junto con un suave efecto hipotensor poseen especial-
mente un efecto selectivo de disminución de la frecuencia
cardíaca.

25 Por ejemplo se investigaron los siguientes com-
puestos en cuanto a sus propiedades biológicas:

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

1 B = clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-fenil-etil-metil-amino]-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido;

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

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

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

1. Efecto sobre la frecuencia cardíaca en cobayas narcotizadas:

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.

20 La siguiente tabla contiene las variaciones de la frecuencia cardíaca:

25

30

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
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

15

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 de solución 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 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.

25

30

En la siguiente tabla se indica la disminución porcentual de la frecuencia cardíaca en el promedio de 5

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

Sustancia	Disminución de la frecuencia cardíaca en %
A	- 52
5 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. 15 96,99 (1949)):

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

20 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 25 25 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-[2-(3,4-dimetoxi)-fenilet-ilamino]-propil)-ftalimidina.

En una solución de 2,6 g (10 milimoles) de 1-amino-3-[N-(5,6-dimetoxi-ftalimidina)]-propano y 1,8 g (10 milimoles) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetaldehído en 100 ml de etanol, tras adición de 3,0 g de paladio/carbón (al 10%) a una temperatura de 50°C y 5 atmósferas de presión, se introduce hidrógeno durante 4 horas. Después de terminada la absorción 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-[2-(3,4-dimetoxi)-fenilet-il-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

5 g (12,1 moles) del compuesto 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.

1 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feni-
letil-n-propil-amino]-propil)-ftalimidina.

5 Una solución de 25 g (5,5 milimoles) de 5,6-
dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletilamino]-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 concen-
tra el producto filtrado. Se recoge en éter, se separa
nuevamente por filtración del material insoluble y después
10 de la concentración se precipita el clorhidrato a partir
de ácido clorhídrico etéreo.

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

15 Análogamente a los Ejemplos 1 a 3 se prepara-
ron además los siguientes compuestos:

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

Punto de fusión: 146-148°C.

20 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dime-
toxi)-feniletil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión 207-209°C.

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

25 Punto de fusión: 120-122°C (en acetona/meta-
nol).

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

Punto de fusión: 149-151°C.

30 2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletil-metil-amino]-
propil)-3-fenil-ftalimidina.

1 Valor R_f (cloroformo/metanol = 19/1): 0,4.
Clorhidrato de 3-fenil-5-cloro-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-fenil-etil-metil-amino]-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido.

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

Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)fenilet-il-metil-amino]-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido.

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

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

Punto de fusión: 237-239°C.

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

Punto de fusión : 208-210°C.

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

Punto de fusión: 206-208°C.

25 Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2N-(3-[2-(3,4-metilendioxi)-fenilet-il-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 180-182°C.

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

Punto de fusión: 235-237°C.

30 Clorhidrato de 5,6-etilendioxi-2-(3-[2-(3,4-

1 dimetoxi)-fenil-etil-metil-amino]-propil)-1,2-benzoisotiazolin-1,1-dióxido.

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

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

Punto de fusión: 135-136°C.

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

Punto de fusión: 183-185°C.

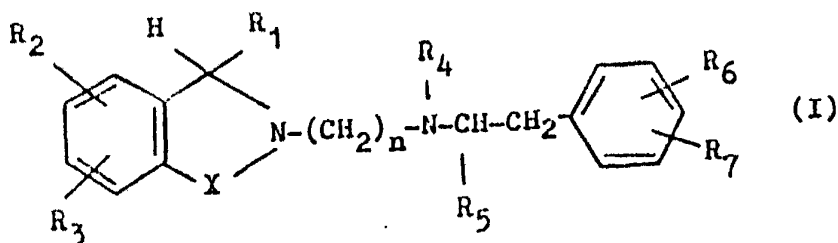
15 Clorhidrato de 5,6-dimetoxi-2N-(3-[2-(3,4-dimetoxi)-feniletíl-metil-amino]-propil)-ftalimidina.

Punto de fusión: 170-172°C.

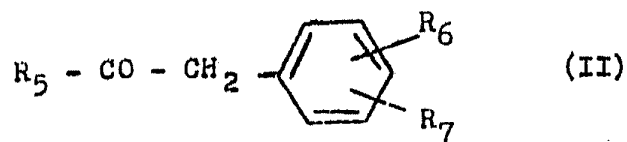
15 - REIVINDICACIONES -

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 arilalcohol-aminas sustituidas de la fórmula general I,

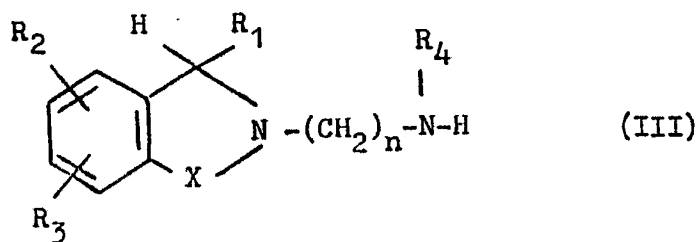


1 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
 cohilo inferior o el grupo fenilo; R_2 significa un átomo de
 hidrógeno, un átomo de cloro o el grupo metoxi; R_3 signifi-
 5 ca un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi, o conjuntamen-
 te con R_2 el grupo metilendioxi o etilendioxi; R_4 y R_5 , que
 pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hi-
 drógeno 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 me-
 10 tilendioxi 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 un derivado carbonílico de la fórmula
 15 general II



20

en la que R_5 hasta R_7 son como se han definido al comienzo,
 o su acetal o cetal, con una ftalimidina de la fórmula gene-
 25 ral III



30

1 en la que R_1 hasta R_4 , X y n son como se han definido al
comienzo, en presencia de hidrógeno activado catalíticamen
te y, en caso deseado, caso de que se obtenga un compues-
to de la fórmula general I, en la que R_4 representa un áto
5 mo 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 compati-
ble con un ácido orgánico o inorgánico.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ca-
racterizado 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.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, ca-
racterizado porque la reacción con hidrógeno se lleva a ca-
bo en presencia de paladio/carbón.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece
de y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14.OCT.197

P.A.

25 **Alberto de Elzaburu**
Per. Poder.

