



ESPAÑA

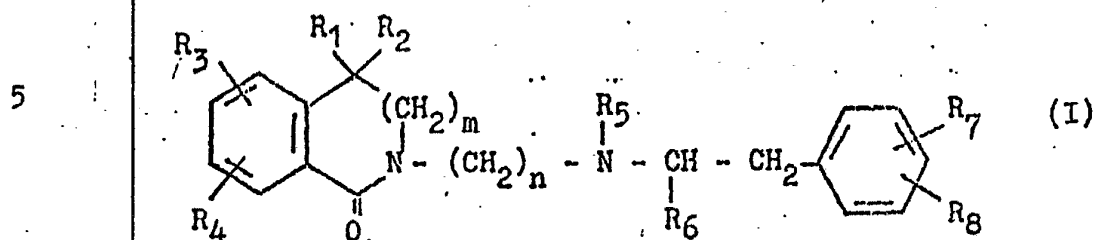
10 ES	11	NUMERO	10 AI
	21	465525	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		28.DIC.1977	

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 39 718.2	3.9.76	Rep.Fed.A1.
37 FECHA DE PUBLICIDAD	31 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	462.006
34 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS FENILETILAMINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/696 III)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Joachim Heider, Dr. Volkhard Austel, Dr. Jürgen Dämmgen y Prof. Dr. Rudolf Kadatz		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.677)		

UNE A-4 MOD. 3106 Concedida el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.
20 JUL. 1978
UTILIZARSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

Objeto de la presente solicitud son nuevas fenil-
letilaminas de la fórmula general



10 así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente
compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, que po-
seen propiedades farmacológicas valiosas, especialmente
efectos hipotensivos y reductores de la frecuencia car-
díaca, y un procedimiento para su obtención.

15 En la fórmula general I anterior R_1 , R_2 , R_5 y
 R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, significan áto-
mos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior o R_5 también
un grupo bencilo,

R_3 significa un grupo alcoxi inferior,

20 R_4 un grupo alcoxi inferior o juntamente con

R_3 el grupo metilendioxi o etilendioxi,

R_7 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi infe-
rior,

R_8 significa un grupo alcoxi inferior o juntamente con

25 R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi,

m significa el número 1 ó 2 y

n significa el número 2 ó 3.

30 Por la expresión "grupo alcoholo inferior",
utilizada en la definición de los radicales R_1 , R_2 , R_5
y R_6 , hay que entender especialmente un grupo alcoholo

con 1 a 3 átomos de carbono, y por la expresión "grupo alcoxi inferior, utilizada en la definición de los radicales R_3 , R_4 , R_7 y R_8 , hay que entender especialmente un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono. Para los radicales R_1 , R_2 , R_5 y/o R_6 entra por tanto en consideración especialmente el significado del átomo de hidrógeno, del grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo o en relación con R_5 también la del grupo bencilo, respecto a los restos R_3 , R_4 , R_7 y/o R_8 especialmente el del grupo metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi o para R_7 también el del átomo de hidrógeno, o para R_3 juntamente con R_4 y/o para R_7 juntamente con R_8 , el del grupo metilendioxi o etilendioxi.

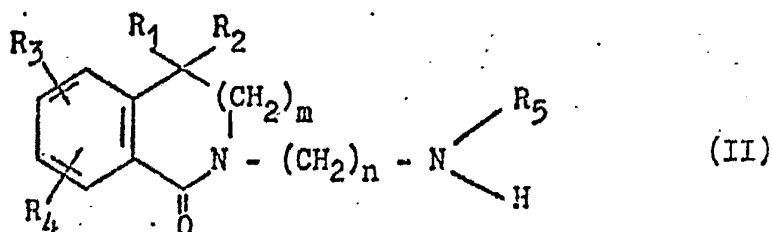
Compuestos especialmente preferidos según la presente invención son no obstante aquéllos de la fórmula general I, en la que R_1 , R_2 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos metilo,

R_3 representa el grupo metoxi,
 R_4 representa el grupo metoxi o juntamente con R_3 el grupo metilendioxi o etilendioxi,
 R_6 representa un átomo de hidrógeno,
 R_7 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi,
 R_8 representa el grupo metoxi o juntamente con R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi,
 m representa el número 1 ó 2 y
 n el número 2 ó 3.

Según la invención los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden preparar según el modo de procedimiento siguiente:

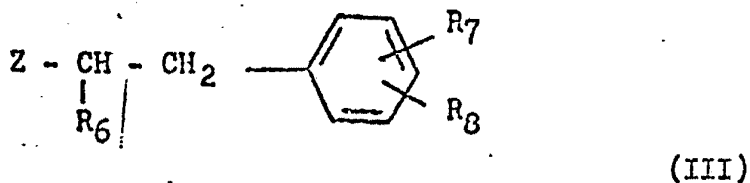
19-12-77

Reacción de una mina de la fórmula general



en la que

10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m$ y n están definidos como al principio, con un compuesto aralcohílico de la fórmula general



en la que

20 R_6, R_7 y R_8 están definidos como al principio y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

25 La reacción se efectúa eventualmente en un disolvente, por ejemplo en acetona, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o clorobenceno, y convenientemente, según sea la reaccionabilidad del radical Z , a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Es ventajosa la presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo de un alcoholato, de un hidróxido de metal alcalino, de un carbonato de metal alcalino

30

como carbonato de potasio o de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, o de un acelerador de reacción tal como por ejemplo yoduro de potasio.

5 Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_5 representa un grupo bencilo, éste puede desbencilarse, o se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_5 representa un átomo de hidrógeno, éste puede transformarse en un compuesto correspondiente de la fórmula general I mediante
10 alcoholación.

La desbencilación se efectúa preferentemente por medio de hidrogenación catalítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón, en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo
15 convenientemente a temperaturas comprendidas entre 25 y 75°C y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 atmósferas.

La alcoholación se efectúa con un agente alcoholante como un halogenuro de alcoholo o sulfato de dialcoholo, por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo,
20 bromuro de isopropilo o sulfato de dimetilo, en un disolvente tal como acetona, dimetilformamida o dioxano eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria o inorgánica a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C. La metilación se efectúa no obstante también mediante reacción
25 con formaldehído/ácido fórmico preferentemente a la temperatura de ebullición de esta mezcla.

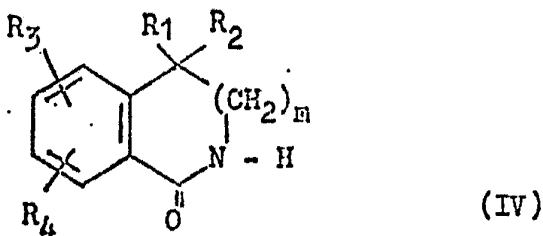
Además los compuestos obtenidos de la fórmula general I se pueden transformar con ácidos inorgánicos y orgánicos en sus sales fisiológicamente compatibles. Como
30 ácidos han manifestado ser adecuados por ejemplo ácido

clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas generales II a III utilizados como sustancias de partida se pueden obtener según procedimientos conocidos en sí (ver ejemplos) o son conocidos por la bibliografía.

Así, por ejemplo, se obtienen un compuesto de la fórmula general.

10

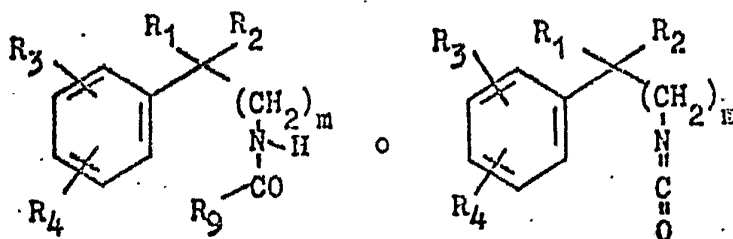


15

en la que

R_1 a R_4 y m están definidos como al principio, mediante ciclización de un compuesto de la fórmula general

20



25

en que

R_1 a R_4 y m están definidos como al principio y

R_9 representa un grupo alcoxi o alcoholtilio, en presencia de un agente de condensación ácido tal como ácido polifosfórico (véase S.Karady y otros en J. org. Chem. 27, 3720

30

(1962). Un compuesto de la fórmula general IV obtenido de esta manera puede transformarse mediante alcoholación en un compuesto de la fórmula general II.

5 Como ya se ha mencionado al principio, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido tienen propiedades farmacológicas valiosas, junto a un efecto hipotensivo suave, especialmente un efecto selectivo reductor de la frecuencia cardíaca.

10 Por ejemplo se investigaron las propiedades biológicas de los siguientes compuestos:

A = Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano,

15 B = Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano,

C = Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano,

20 D = Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano

y

25 E = Clorhidrato de 1-[7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il]-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano.

Se investigó el efecto de las sustancias a investigar sobre la frecuencia cardíaca por dosis en 2 - 4 gatos de ambos sexos con un peso medio de 2,5 a 3,5 kg.

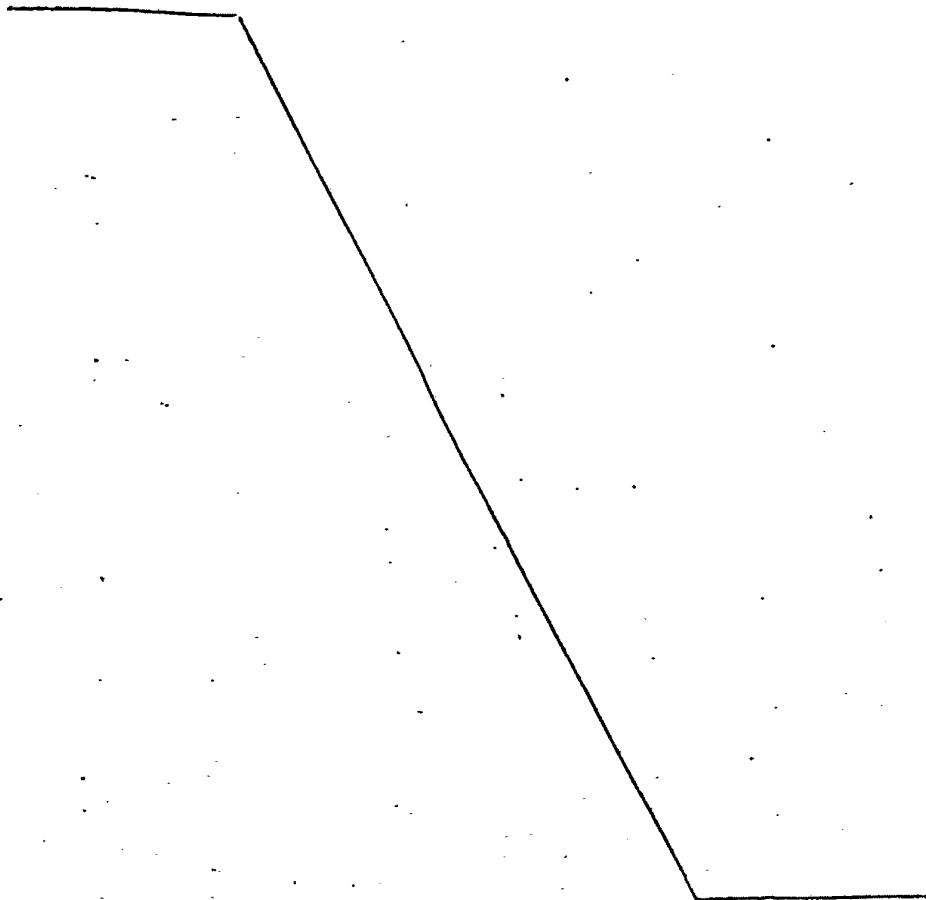
30 Para ello los gatos fueron anestesiados con Nembutal (30

5 mg/kg por administración intraperitoneal) y cloralosa-uretano (40 mg/ml de cloralosa + 200 mg/ml de uretano según las necesidades). La sustancia que se iba a investigar se inyectó en solución acuosa en la vena safena o en el duodeno.

La frecuencia cardíaca se registró antes y después de la administración de la sustancia con ayuda de un tacógrafo de Grass a partir del electrocardiograma (derivación de la pared torácica) en un polígrafo de Grass.

10

La tabla siguiente contiene los valores hallados:



Sustancia	Dosis mg/kg	Reducción de la frecuencia car- díaca l / Minuto	Duración del efecto Minutos
A	0,1 i.v.	- 14	>30
A	0,3 i.v.	- 31	>30
A	1,0 i.v.	- 53	>50
A	10,0 i.v.	-116	>70
A	3,0 i.d.	- 44	>60
A	30,0 i.d.	- 28	>60
B	0,3 i.v.	- 11	22
B	1,0 i.v.	- 14	17
B	2,0 i.v.	- 24	43
C	0,3 i.v.	- 7	8
C	1,0 i.v.	- 18	11
C	3,0 i.v.	- 32	18
D	1,0 i.v.	- 2	6
D	3,0 i.v.	- 28	16
E	1,0 i.v.	- 15	30
E	2,0 i.v.	- 28	> 20

19-12-77

Como complemento se dirá que todas las dosis aplicadas de las sustancias a investigar fueron toleradas sin efectos secundarios tóxicos, por ejemplo la DL_{50} en el ratón para la sustancia A es de 53 mg/kg i.v. en un período de observación de 14 días.

Los compuestos de la fórmula general I son adecuados por tanto para el tratamiento de trastornos relacionados con la angina de pecho, especialmente para el tratamiento de la insuficiencia coronaria crónica, y se pueden incorporar para ello, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparación galénicas habituales tales como tabletas, grageas, polvos, suspensiones, soluciones o supositorios. La dosis individual es en este caso convenientemente de 50 a 250 mg.

Los siguientes ejemplos aclararán más detalladamente la invención.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1- $\sqrt{6,7}$ -dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{3}$ - \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{3}$ -propano

6,3 g (22,6 milimoles) de 1- $\sqrt{6,7}$ -dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{3}$ -amino-propano y 4,6 g (23 g milimoles) de cloruro de 3,4-dimetoxi-fenil-etilo se calientan a reflujo durante 5 horas juntamente con 5,0 g de carbonato de potasio en 100 ml de clorobenceno. Después de enfriar, se filtra la solución y se concentra el filtrado en vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol =

19/1). Se disuelven en acetona las fracciones concentra-
das y mediante adición de ácido clorhídrico etéreo se pre-
cipita el clorhidrato.

Rendimiento: 2,9 g (27% de la teoría),

Punto de fusión: 178 - 179°C

Ejemplo 2

Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
-etil)-amino]-propano

En una solución de 2,17 g (4,2 milimoles) de 1-
-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-
-3-[N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-pro-
pano en 50 ml de metanol, tras adición de 1 g de paladio/
carbón (al 30%) se introduce hidrógeno durante 4 horas a
temperatura ambiente y a una presión de 5 atmósferas. Tras
la conclusión de la absorción de hidrógeno se separa del
catalizador por filtración y la solución se concentra por
evaporación en vacío. Se disuelve el residuo en acetona
y se precipita el clorhidrato mediante adición de ácido
clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 0,62 g (32% de la teoría),

Punto de fusión: 132 - 134°C.

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-
-fenil)-etil)-amino]-propano

5,0 g (10,7 milimoles) de clorhidrato de 1- $\sqrt{6,7}$ -
 -dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{3}$ - \sqrt{N} -
 -(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano se calien-
 5 tan a 100°C durante 1 hora en una mezcla de 1,38 g (30 mi-
 limoles) de ácido fórmico y 1,5 g (20 milimoles) de forma-
 lina. Después de enfriar, la solución de reacción se alcali-
 niza mediante adición de hidróxido de sodio 2n, se ex-
 trae con cloroformo, y las fases orgánicas reunidas se la-
 van con agua, se secan y se concentran en vacío. Se cro-
 10 matografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/
 metanol = 50:1), se concentran las fracciones principales
 y se precipita la base con ácido clorhídrico etéreo en
 forma de clorhidrato.

Rendimiento: 2,7 g (52% de la teoría),

Punto de fusión: 178 - 179°C.

De forma análoga a los ejemplos precedentes se
 prepararon los compuestos siguientes:

Clorhidrato de 1- $\sqrt{6,7}$ -etilendioxi-3,4-dihidro-2H-
 20 -isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{3}$ - \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-
 -fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano

Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 19/1)

Clorhidrato de 1- $\sqrt{6,7}$ -metilendioxi-3,4-dihidro-
 25 -2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{3}$ - \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimeto-
 xi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano

Valor R_f : 0,25 (cloroformo/metanol = 19/1)

Clorhidrato de 1- $\sqrt{6,7}$ -dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
 -isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{2}$ - \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-
 -fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -etano

Valor R_f : 0,25 (cloroformo/metanol = 19/1)

Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-2-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
-etil)-amino]-etano

Valor R_f : 0,15 (cloroformo/metanol = 19/1)

5 Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxi-fe-
-nil)-etil)-amino]-propano

Valor R_f : 0,35 (cloroformo/metanol = 19/1)

10 Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,-metoxi-fe-
-nil)-etil)-amino]-propano

Valor: R_f : 0,30 (cloroformo/metanol = 19/1)

15 Clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-metilen-
-dioxi-fenil)-etil)-amino]-propano

Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 19/1)

Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-
-fenil)-etil)-amino]-propano

20 Valor R_f : 0,25 (cloroformo/metanol = 19/1)

Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-
-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-
-fenil)-etil)-amino]-propano

Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 19/1)

25 Calculado: C 62,20 H 7,63 N 5,58

Hallado : 62,80 7,95 5,31.

Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-
-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-
-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etano

30

Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 9/1)

Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{}$ -2- \sqrt{N} -(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -etano

5 Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 9/1)

Clorhidrato de 1- $\sqrt{7}$,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il $\sqrt{}$ -3- \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano

Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 9/1)

10 Espectro infrarrojo (bromuro de potasio): CO a 1640 cm⁻¹

Clorhidrato de 1- $\sqrt{7}$,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il $\sqrt{}$ -3- \sqrt{N} -(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano

Valor R_f : 0,10 (cloroformo/metanol = 3/1)

15 1- $\sqrt{6}$,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{}$ -3- \sqrt{N} -bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano.

Valor R_f (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,8.

Clorhidrato de 1- $\sqrt{6}$,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{}$ -3- \sqrt{N} -(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano.

20

Punto de fusión: 132-134°C.

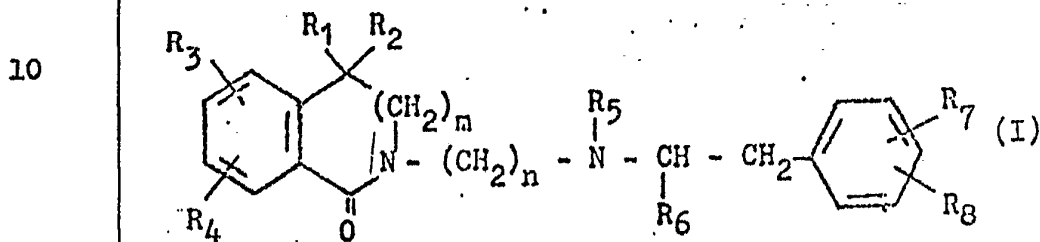
Clorhidrato de 1- $\sqrt{4}$,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il $\sqrt{}$ -3- \sqrt{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino $\sqrt{}$ -propano.

25 Punto de fusión: 70°C (desc.)

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:

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas feniletilaminas de la fórmula general



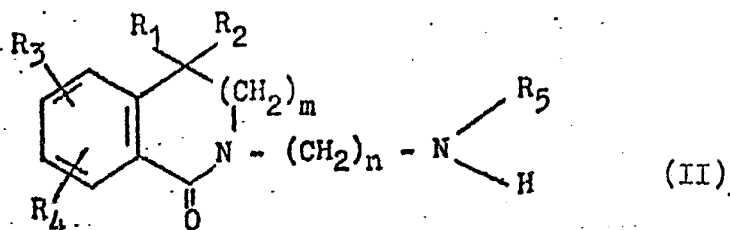
15 en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior o R_5 también un grupo bencilo, R_3 significa un grupo alcoxi inferior, R_4 significa un grupo alcoxi inferior o juntamente con R_3 el grupo metilendioxi o etilendioxi,

20 R_7 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, R_8 significa un grupo alcoxi inferior o juntamente con R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi, m significa el número 1 ó 2 y n el número 2 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles

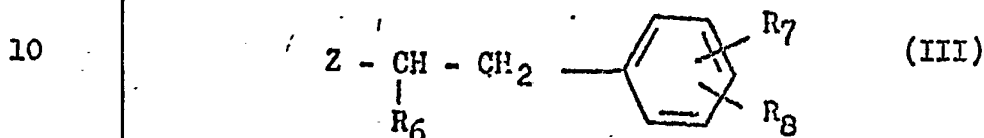
25 con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza por el hecho de que una amina de la fórmula general

30

19-12-77



5 en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m$ y n están definidos como al principio, se hace reaccionar con un compuesto aralcohílico de la fórmula general



15 en la que R_6, R_7 y R_8 están definidos como al principio y Z representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, y, si se desea, en caso de que según

20 la invención se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_5 representa el grupo bencilo, éste se desbencila por medio de hidrógeno activado catalíticamente, y/o se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, éste se alcohola, y/o un compuesto obtenido de la fórmula

25 la general I se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido inorgánico u orgánico.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª que se caracteriza por el hecho de que la reacción se efectúa en un disolvente y a temperaturas comprendidas

entre 0 y 150°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, que se caracteriza por el hecho de que la reacción se efectúa en presencia de un agente fijador de ácidos y/o de un acelerador de reacción.

4ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas feniletilaminas.


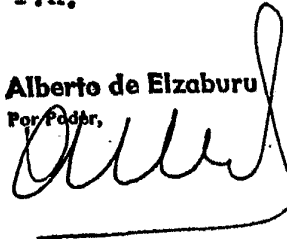
10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 28.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Padr.



19-12-77

GM.