



ESPAÑA

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 465526	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	28. DIC. 1977	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 39 718.2	3-9-76	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	Nº 462.006

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS FENILETILAMINAS"

71 SOLICITANTE (S)

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG. Case 5/696
IV (Verfahren e)-Div. IV

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)

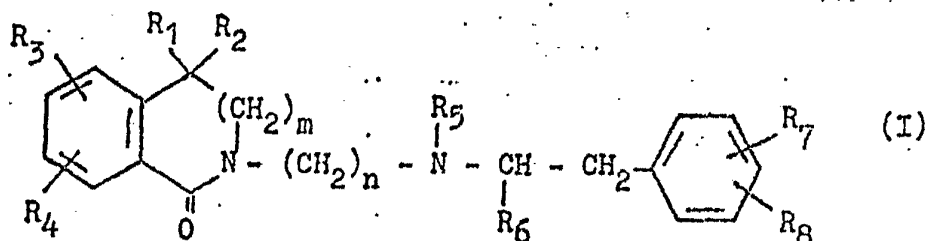
74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ. (P.- 67.678)

MCG.

POOR QUALITY

Objeto de la presente solicitud son nuevas feniletilaminas de la fórmula general



10

así como sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos y orgánicos, que poseen propiedades farmacológicas valiosas, especialmente efectos hipotensivos y reductores de la frecuencia cardíaca, 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 átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior o R_5 también un grupo bencilo,

20

R_3 significa un grupo alcoxi inferior,

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 inferior,

25

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 significa el número 2 ó 3.

30

Por la expresión "grupo alcohilo inferior",

utilizada en la definición de los radicales R_1 , R_2 , R_5 y R_6 , hay que entender especialmente un grupo alcohilo 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,

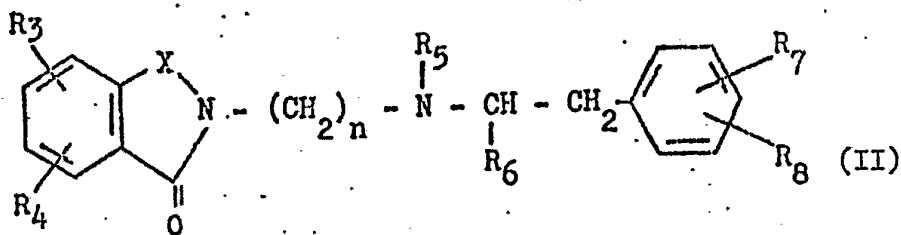
m representa el número 1 ó 2 y

n el número 2 ó 3.

Según la invención los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden preparar según el modo de pro-

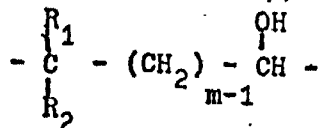
cedimiento siguiente:

Reducción de un compuesto de la fórmula general

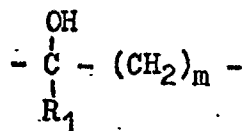


en la que

R_3 e R_8 y n están definidos como al principio y X representa un grupo de la fórmula



o un grupo de la fórmula



25 estando R_1 , R_2 y m definidos como al principio.

La reducción se efectúa preferentemente en un disolvente tal como ácido acético glacial, agua, etanol o acetato de etilo con hidrógeno nascente, por ejemplo con zinc/ácido acético glacial; estaño/ácido clorhídrico o cloruro estannoso/ácido clorhídrico, o con hidrógeno acti-

vado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio/carbón y una presión de hidrógeno de 1 a 7 atmósferas, a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre 25 y 110°C.

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 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 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, 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 con formaldehído/ácido fórmico preferentemente a la temperatura de ebullición de esta mezcla.

Además los compuestos obtenidos de la fórmula

5 general I se pueden transformar con ácidos inorgánicos y orgánicos en sus sales fisiológicamente compatibles. Como 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 la fórmula general II utilizados como sustancias de partida se pueden obtener según procedimientos conocidos en sí (ver ejemplos) o son conocidos por la bibliografía.

10 Un compuesto de la fórmula general III utilizado como sustancia de partida se obtiene mediante reducción selectiva de un correspondiente derivado carbonílico (véase patente belga 819.651) con un hidruro metálico complejo.

15 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.

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

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

25 B = Clorhidrato de 1- \int 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il \int -3- \int N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino \int -propano,

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

30

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

y

5 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-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-7-propeno.

10 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. Para ello los gatos fueron anestesiados con Nembutal (30 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
15 inyectó en solución acuosa en la vena safena o en el duodeno.

20 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.

La Tabla siguiente contiene los valores hallados:

25

19-12-77

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

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-[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]-7-propano

a.) 1-[3-hidroxi-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]-7-propano

A una solución de 4,0 g (8,2 milimoles) de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-1,3-dioxo-(2H,4H)-isoquinolein-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-7-propano en 100 ml de dioxano y 20 ml de agua se agregan a 0°C 0,49 g (13,0 milimoles) de borohidruro de

sodio. Se agita durante 8 horas a temperatura ambiente y se mezcla a continuación con 100 ml de ácido clorhídrico 2n. Tras la extracción con cloroformo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío.

5 Rendimiento: 3,25 g (80% de la teoría)

b.) 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]-7-propano

10 3,25 g (6,7 milimoles) de 1-[3-hidroxi-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]-7-propano, disueltos en 80 ml de ácido acético glacial, se mezclan con 2,3 g de polvo de zinc y se calientan durante 4 horas a reflujo. Para separar el polvo de zinc se filtra la solución todavía caliente y el filtrado se concentra a sequedad por evaporación en vacío. A continuación el residuo se disuelve en cloroformo y la fase en cloroformo se extrae por agitación con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 19:1). Mediante precipitación con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato.

15 Rendimiento: 2,2 g (70% de la teoría)

25 Punto de fusión: 70°C (descomposición)

Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,45

Ejemplo 2

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

5,0 g (10,7 milimoles) de clorhidrato de 1- γ -6,7-
-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il γ -3- γ -N-
-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino γ -propano se calien-
ten a 100°C durante 1 hora en una mezcla de 1,38 g (30 mi-
límole) 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 cromatografía 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.

Ejemplo 3

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

En una solución de 2,17 g (4,2 milimoles) de 1-
- γ -6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il γ -
-3- γ -N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino γ -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 clor-
 hídrico etéreo.

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

Punto de fusión: 132 - 134°C.

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

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

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

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

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-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-
 -fenil)-etil)-amino]-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)

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 7-propano
 Valor R_f : 0,35 (cloroformo/metanol = 19/1)
 Clorhidrato de 1- ζ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
 -isoquinoléin-1-on-2-il 7-3- ζ N-metil-N-(2-(3-metoxi-fe-
 5 nil)-etil)-amino 7-propano
 Valor R_f : 0,30 (cloroformo/metanol = 19/1)
 Clorhidrato de 1- ζ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-
 -isoquinoléin-1-on-2-il 7-3- ζ N-metil-N-(2-(3,4-metilen-
 dioxifenil)-etil)-amino 7-propano
 10 Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 19/1)
 Clorhidrato de 1- ζ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-
 -dihidro-2H-isoquinoléin-1-on-2-il 7-3- ζ N-metil-N-(2-
 -(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino 7-propano
 Valor R_f : 0,25 (cloroformo/metanol = 19/1)
 15 Clorhidrato de 1- ζ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-
 -dihidro-2H-isoquinoléin-1-on-2-il 7-3- ζ N-(2-(3,4-dime-
 toxi-fenil)-etil)-amino 7-propano
 Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 19/1)
 Calculado: C 62,20 H 7,63 N 5,58
 20 Hallado: 62,80 7,95 5,31
 Clorhidrato de 1- ζ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-
 3,4-dihidro-2H-isoquinoléin-1-on-2-il 7-2- ζ N-metil-N-(2-
 -(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino 7-etano
 Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 9/1)
 25 Clorhidrato de 1- ζ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-
 -dihidro-2H-isoquinoléin-1-on-2-il 7-2- ζ N-(2-(3,4-dime-
 toxi-fenil)-etil)-amino 7-etano
 Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 9/1)
 Clorhidrato de 1- ζ 7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahi-
 30 dro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il 7-3- ζ N-metil-N-(2-(3,4-di-

metoxi-fenil)-etil)-amino 7-propano

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

Espectro infrarrojo (bromuro de potasio): CO a 1640 cm^{-1}

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

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

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

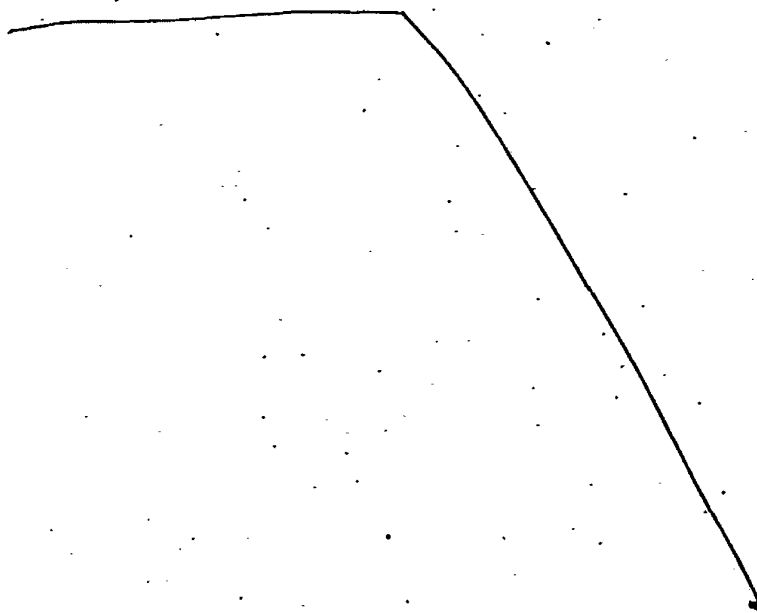
Punto de fusión: 178 - 179°C.

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

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

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

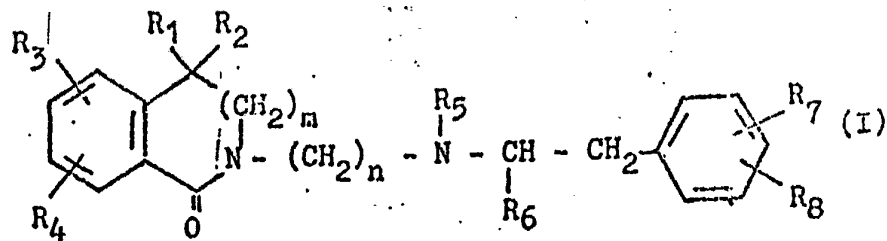
Punto de fusión: 132 - 134°C.



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

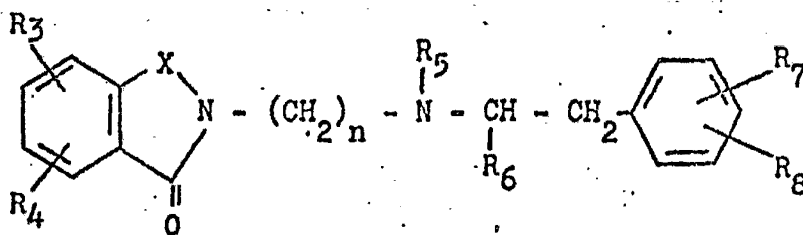


15

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, 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 con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza por el hecho de que se reduce un compuesto de la fórmula general

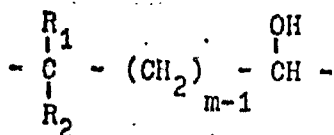
20

25

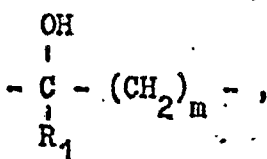


(II)

5 en la que R_3 a R_8 y n están definidos como al principio y X representa un grupo de la fórmula



o un grupo de la fórmula



estando R_1 , R_2 y m definidos como al principio, y, si se desea, en caso de que según la invención se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_5 represente el grupo bencilo, éste se debencila 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 general I se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente compatible con un ácido inorgánico u orgánico.

25 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 temperaturas com-

prendidas entre 25 y 110°C, con hidrógeno nascente o ac-
tivado catalíticamente.

3ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas
feniletilaminas.

5

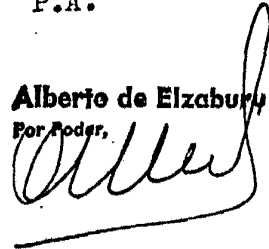
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciseis hojas escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28, DIC. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
For Poder,



19-12-77

GM.