



20 JUL. 1978

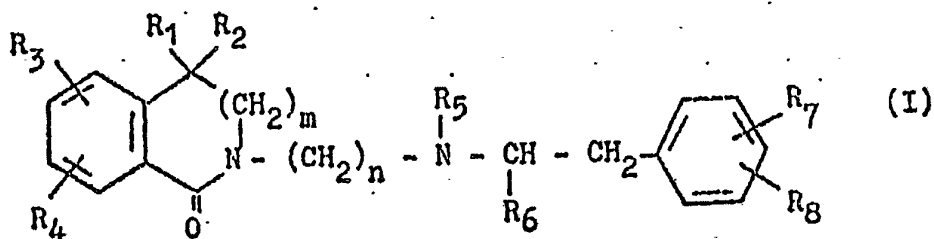
19 ES	11 465529	10 A1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION		
28. DIC. 1977		

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

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 26 39 718.2	3.9.76	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/AGIK	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 VII)		
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.- 67.681)		

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,

R_3 significa un grupo alcoxi inferior,

R_4 un grupo alcoxi inferior o juntamente con

20 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,

25 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,

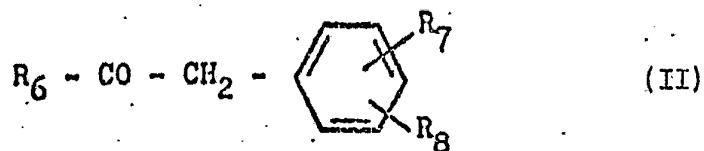
R_8 representa el grupo metoxi o juntamente con R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi,

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 procedimiento siguiente:

Reacción de un compuesto carbonílico de la fórmula general

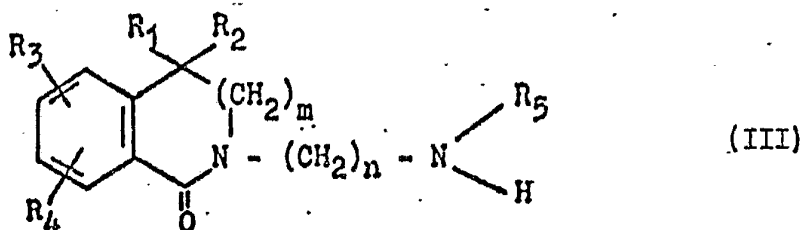


5

en la que

R_6 a R_8 están definidos como al principio, o su acetal o cetal, con una amina de la fórmula general

10



15

en la que

R_1 a R_5 , m y n están definidos como al principio, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente.

20

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

25

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

30

mo de hidrógeno, éste puede transformarse en un compuesto correspondiente de la fórmula general I mediante alcoholación.

5 La desbencilación se efectúa preferentemente por medio de hidrogenación catalítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbon, 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.

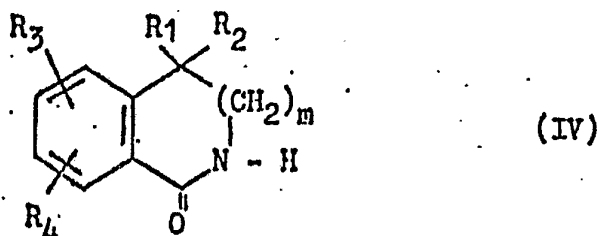
10 La alcoholación se efectúa con un agente alcoholante como un halogenuro de alcoholo o sulfato de dialcoholo, por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de isopropilo o sulfato de dimetilo, en un disolvente tal como acetona, dimetilformamida o dioxano eventualmente en presencia de una base 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.

20 Además los compuestos obtenidos de la fórmula 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.

25 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.

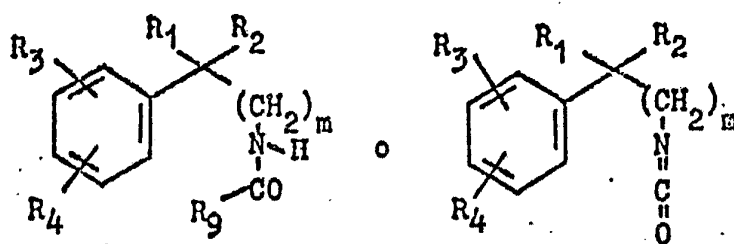
30 Así, por ejemplo, se obtiene un compuesto de

la fórmula general



en la que

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



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 polifos-
fórico (véase S. Karady y otros en J. org. Chem. 27, 3720
(1962)). Un compuesto de la fórmula general IV obtenido
de esta manera puede transformarse mediante alcoholilación
en un compuesto de la fórmula general II.

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.

Por ejemplo se investigaron las propiedades bioló-

gicas 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,

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,

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

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. 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 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.

La tabla siguiente contiene los valores hallados:

Sustancia	Dosis mg/kg	Reducción de la frecuencia cardíaca 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 DL₅₀ 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-[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 2,6 g (10 milimoles) de 1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-3-amino-propano y 1,8 g (10 milimoles) de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetaldehído en 100 ml de etanol, tras la adición de 0,5 g de paladio/carbón (al 10%) se introduce hidrógeno durante 4 horas a una temperatura de 50°C y a una presión de 5 atmósferas. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, se separa del catalizador por filtración y la solución se concentra por evaporación en vacío. Mediante precipitación con ácido clorhídrico etéreo se obtiene el clorhidrato.

Rendimiento: 1,0 g (22% de la teoría),

Punto de fusión: 132 - 134°C.

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 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 calientan 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. Des-
10 pués de enfriar, la solución de reacción se alcaliniza me-
diante adición de hidróxido de sodio 2n, se extrae con clo-
roformo, y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua,
se secan y se concentran en vacío. Se cromatografía el re-
siduo sobre gel de sílice (cloroforno/metanol = 50:1), se
15 concentran las fracciones principales y se precipita la ba-
se 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
20 prepararon los compuesto siguientes:

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

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

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

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

30 Clorhidrato de 1- γ -6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-
-2H-isoquinolein-1-on-2-il- γ -2- γ -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)-
5 -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]-propano

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

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-
dioxo-fenil)-etil)-amino]-propano

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

20 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

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

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

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

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

Hallado : 62,80 7,95 5,31

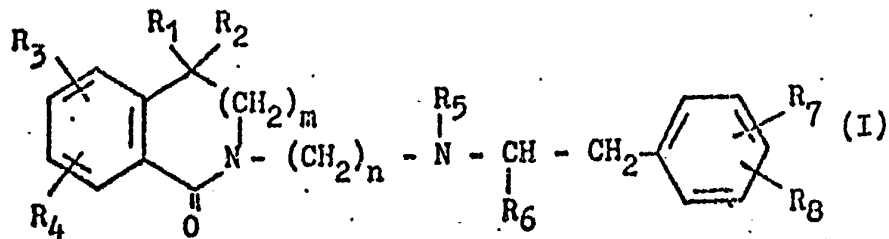
30 Clorhidrato de 1-[4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-
-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il]-2-[N-metil-N-(2-

- 5 γ -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino γ -etano
 Valor R_f : 0,40 (cloroformo/metanol = 9/1)
 Clorhidrato de 1- γ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-
 -3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il γ -2- γ N-(2-(3,4-di
 metoxi-fenil)-etil)-amino γ -etano
 Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 9/1)
 Clorhidrato de 1- γ 7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra
 hidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il γ -3- γ N-metil-N-(2-(3,4-
 -dimetoxi-fenil)-etil)-amino γ -propano
 10 Valor R_f : 0,20 (cloroformo/metanol = 9/1)
 Espectro infrarrojo (bromuro de potasio): $>CO$ a 1640 cm^{-1}
 Clorhidrato de 1- γ 7,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra
 hidro-5H-2-benzazepin-1-on-2-il γ -3- γ N-(2-(3,4-dime toxi-
 -fenil)-etil)-amino γ -propano
 15 Valor R_f : 0,10 (cloroformo/metanol = 3/1)
 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-dime to
 xi-fenil)-etil)-amino γ -propano.
 Punto de fusión: $178-179^\circ\text{C}$.
 20 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 -propano.
 Valor R_f : (cloroformo/metanol = 19/1) : 0,8.
 Clorhidrato de 1- γ 4,4-dimetil-6,7-dimetoxi-
 25 -3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-on-2-il γ -3- γ N-metil-N-(2-
 -(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino γ -propano.
 Punto de fusión: 70°C (desc.)

- REIVINDICACIONES -

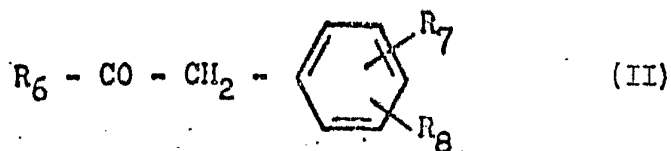
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas feniletilaminas de la fórmula general

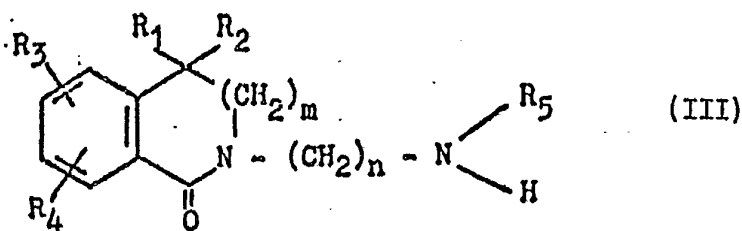


20 en la que R_1 , R_2 , R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior o R_5 también un grupo bencilo, R_3 significa un grupo alcoxi inferior, R_4 significa un grupo alcoxi inferior o juntamente con R_3 el grupo metilendioxi o etilendioxi,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

25 de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza por el hecho de que un compuesto carbonílico de la fórmula general



5 en la que R_6 a R_8 están definidos como al principio, o su acetal o cetal, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general.



10 en la que R_1 a R_5 , m y n están definidos como al principio, en presencia de hidrógeno activado catalíticamente y, si se desea, en caso de que según la invención se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que
 20 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
 25 compuesto obtenido de la fórmula 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 aminación reductora se efectúa en un disolvente y a temperaturas com-

prendidas entre 0 y 100°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre 20 y 80°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, que se caracteriza por el hecho de que la reducción se efectúa a una presión de hidrógeno de 5 atmósferas y en presencia de paladio/carbón.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS FENILETILAMINAS.

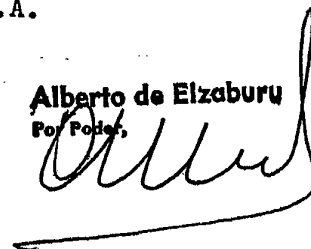
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



15

20127

fb.