



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	462.005	
	23	FECHA DE PRESENTACION	
		31.8.77	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 26 39 291.6	1.9.76		Rep.Fed.Al.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALCOHILAMINAS"	

71	SOLICITANTE (S)
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/694)	

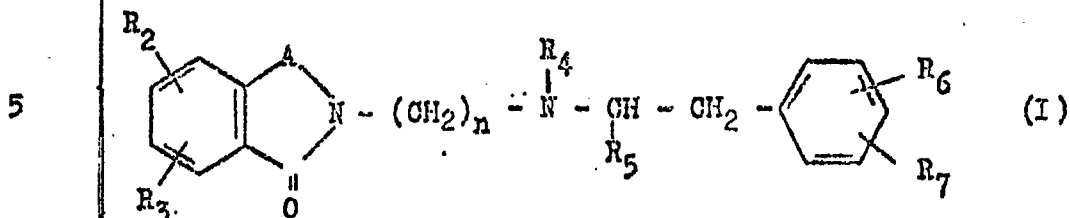
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Volkhard Austel, Dr. Joachim Heider, Dr. Jürgen Dämmgen, Prof. Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Christian Lillie y Prof. Dr. Walter Kobinger	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.608)	

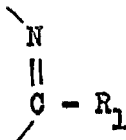
Objeto de la presente solicitud son nuevas aril-
-alcoholaminas de la fórmula general



10 así como sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos
inorgánicos y orgánicos, que poseen propiedades farmacoló-
gicas valiosas, especialmente efectos hipotensivos y reduc-
tores de la frecuencia cardíaca, y un procedimiento para
su preparación.

En la fórmula general señalada anteriormente:

15 A significa un grupo de la fórmula



20 representado R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alcohi-
lo con 1 a 3 átomos de carbono,

R_2 , significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,

R_3 , significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono
o juntamente con R_2 , el grupo metilendioxi o etilendioxi,

25 R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan
átomos de hidrógeno o grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de
carbono, o R_4 significa también un grupo bencilo,

R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con
1 a 3 átomos de carbono,

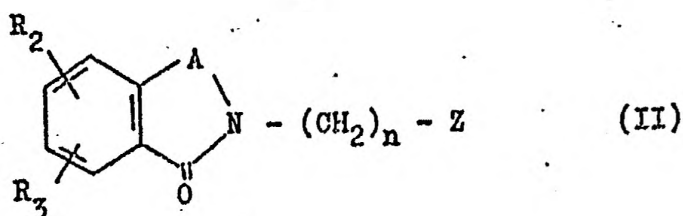
30 R_7 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono
o, juntamente con R_6 , el grupo metilendioxi o etilendioxi

n significa el número 2 ó 3.

En relación con los significados mencionados al principio con ocasión de definir los radicales R_1 a R_7 entran en consideración respecto a R_1 , R_4 y/o R_5 especialmente los significados del átomo de hidrógeno, de los grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo, y respecto a R_4 también el del grupo bencilo, respecto a R_2 , R_3 , R_6 y/o R_7 los de los grupos metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi y respecto a R_6 también el del átomo de hidrógeno, y/o respecto a R_2 juntamente con R_3 y/o R_6 juntamente con R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi.

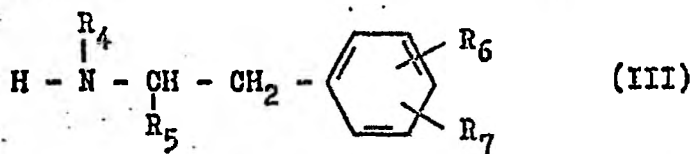
Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son no obstante aquéllos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o isopropilo, R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo metoxi en posición 6 y 7, y juntamente el grupo metilendioxi o etilendioxi, R_4 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, R_5 significa un átomo de hidrógeno, R_6 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metoxi en posición 3, R_7 significa el grupo metoxi en posición 4 o juntamente con R_6 el grupo metilendioxi o etilendioxi y n significa el número 2 ó 3.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I señalada anteriormente se pueden preparar según el procedimiento siguiente: reacción de un compuesto de la fórmula general



en la que

10 R_2 , R_3 , A y n están definidos como al comienzo y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, con una feniletilamina de la fórmula general



en la que

R_4 , R_5 , R_6 y R_7 están definidos como al comienzo.

20 La reacción se efectúa eventualmente en un disolvente, por ejemplo en éter, tetrahidrofurano, metilformamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido clorobenceno o benceno, y convenientemente, según sea la reaccionabilidad del radical Z, a temperaturas comprendidas entre -50 y 250°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 tal como carbonato potásico, o de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, o

25

30 de un acelerador de reacción tal como por ejemplo yoduro

potásico.

Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa el grupo bencilo, se puede desbencilar a éste, o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, este compuesto se puede transformar en un compuesto correspondiente de la fórmula general I mediante alcoholilación.

La desbencilación se efectúa preferentemente mediante 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 alcoholilación se efectúa con un agente de alcoholilación tal como un halogenuro de alcoholilo o sulfato de dialcoholilo, 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 inorgánica u orgánica terciaria a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C. La metilación puede efectuarse, 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 general I se pueden transformar con ácidos inorgánicos y orgánicos en sus sales fisiológicamente tolerables. Como ácidos se han manifestado como 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 preparar según procedimientos conocidos en sí (ver ejemplos) o son conocidos por la literatura.

5 Como se ha mencionado ya 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 reductor de la frecuencia cardíaca, de tipo selectivo.

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

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

15 B = clorhidrato de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxifenil)-etil)-amino]-propano

C = clorhidrato de 1-[4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano,

20 D = clorhidrato de 1-[6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(4-metoxifenil)-etil)-amino]-propano y

25 E = clorhidrato de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano.

30 El efecto de las sustancias que se van a investigar sobre la frecuencia cardíaca se analizó por dosis con 2 - 5 gatos o perros de ambos sexos. El peso medio de los gatos ascendió a 2,5-3,5 kg y el de los perros a 18-28 kg.

Para esto los animales 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 a investigar se inyectó en forma de solución acuosa en la vena safena o en el duodeno.

La frecuencia de pulsaciones 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), sobre un polígrafo de Grass.

Las tablas siguientes contienen los valores hallados:

Ensayos con gatos:

Substancia	Dosis mg/kg	Descenso de la frecuencia cardíaca l/Minuto	Duración del efecto minutos
A	0,5 i.v.	- 16	> 50
A	1,0 i.v.	- 23	> 70
A	2,0 i.v.	- 37	> 70
A	2,0 i.d.	- 25	> 74
A	4,0 i.d.	- 34	> 60
A	10,0 i.d.	- 41	≥ 50
D	0,5 i.v.	- 6	10
D	1,0 i.v.	- 13	25
D	2,0 i.v.	- 14	25
E	1,0 i.v.	- 10	9
E	2,0 i.v.	- 13	10

22.12.77

Ensayos con perros:

Substan- cia	Dosis mg/kg	Descenso de la fre- cuencia cardíaca l/minuto	Duración del efecto minuto
A	0,25 i.v.	- 10	17
A	0,5 i.v.	- 12	15
A	1,0 i.v.	- 16	24
B	0,25 i.v.	- 6	24
B	1,0 i.v.	- 23	46
C	1,0 i.v.	- 10	17
C	2,0 i.v.	- 29	10

Como complemento, se puede comprobar que todas las dosis aplicadas de las sustancias a investigar fueron toleradas sin efectos secundarios tóxicos, la DL_{50} para la sustancia A es por ejemplo, en el ratón, de 63 mg/kg por administración intravenosa en un período de observación de 14 días;

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

Los ejemplos siguientes deben aclarar más detalladamente la invención:

Ejemplo 1

5

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

10

a) 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-2-bromoetano

15

En una solución de 5,0 g (22,7 milimoles) de 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona en 50 ml de dimetilformamida se incorporan 1,2 g de hidruro sódico (dispersión al 50% en aceite) y se calienta a continuación durante 20 minutos hasta 80°C. Se obtiene la sal sódica de 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona, que se alcoholiza mediante adición de 30 ml de 1,2-dibrometano a 80°C. Al cabo de dos horas ha concluido la reacción. Se separa por filtración del bromuro sódico depositado y se concentra en vacío a sequedad. A continuación se disuelve el residuo en cloroformo y la fase en cloroformo se extrae por agitación con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra.

20

25

Rendimiento: 5,2 g (70 % de la teoría)

Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,8

b) Clorhidrato de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-2-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-etano

30

Una solución de 2,5 g (7,6 milimoles) de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-7-2-bromo-etano en 50 ml de clorobenceno, tras la adición de 1,5 g (7,6 milimoles) de 3,4-dimetoxifeniletíl-N-metilamina y 3,0 g de carbonato potásico se calienta durante 20 horas bajo reflujo. Después de enfriar se separa por filtración el residuo sólido y se concentra el precipitado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1), se concentran las fracciones principales y la base se precipita como clorhidrato.

Rendimiento: 1,8 g (49% de la teoría)

Punto de fusión: 204-205°C

Ejemplo 2

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

a) 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-7-3-cloro-7-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1a mediante reacción de 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona con 1-bromo-3-cloropropano en dimetilformamida.

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

b) Clorhidrato de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-7-3-7-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-propano

Se prepara de forma análoga a la del ejemplo 1b median-

te reacción de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-cloropropano con 3,4-dimetoxi-feniletíl-N-metil-amina en clorobenceno.

Punto de fusión: 110-115°C.

5

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

Ejemplo 3

10

Clorhidrato de 1-4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano

15

a) 1-4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-cloro-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1a mediante reacción de 4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona con 1-bromo-3-cloro-propano en dimetilformamida.

Valor R_f (cloroformo-metanol = 50/1) : 0,5

20

b) Clorhidrato de 1-4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano

25

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante reacción de 1-4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-cloro-propano con 3,4-dimetoxi-feniletíl-N-metil-amina en clorobenceno.

Punto de fusión: 179-180°C.

Ejemplo 4

30

Clorhidrato de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-

1-17-3-N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino-7-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 2b mediante reacción de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-17-3-cloro-propano con 4-metoxi-feniletíl-N-metil-amina en clorobenceno.

Punto de fusión: 210-212°C.

Ejemplo 5

Clorhidrato de 1-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-17-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-propano.

a) 1-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-17-3-cloro-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo la mediante reacción de 6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona con 1-bromo-3-cloro-propano en dimetilformamida.

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

b) Clorhidrato de 1-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-17-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante reacción de 1-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-17-3-cloro-propano con 3,5-dimetoxi-feniletíl-N-metilamina en clorobenceno

Punto de fusión: 200°C.

Ejemplo 6

Clorhidrato de 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-

-117-3- \sqrt N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano

a) 1- \sqrt 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-117-3- \sqrt N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano

5 Preparado de la forma análoga a la del ejemplo la mediante reacción de 1- \sqrt 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-117-3-cloro-propano con 3,4-dimetoxi-feniletíl-N-bencilamina en clorobenceno.

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

10

b) Clorhidrato de 1- \sqrt 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-117-3- \sqrt N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano

15

En una solución de 2,6 g (4,4 milimoles) de 1- \sqrt 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-117-3- \sqrt N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano en 100 ml de etanol, tras la adición de 0,3 g de paladio/carbón (al 10%) se introduce hidrógeno a una temperatura de 50°C y a una presión de 5 atmósferas durante 4 horas. Una vez concluida la absorción de hidrógeno se separa del catalizador mediante filtración y la solución se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene la base libre como aceite de color amarillo.

20

Rendimiento: 1,8 g (82% de la teoría)

25

Valor R_p (cloroformo/metanol = 9/1): 0,4

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1- \sqrt 4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinon-2-117-3- \sqrt N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-ami

30

no7-propanoa) 1-/ 4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinon-2-il/-3-
-cloro-propano

5

Preparado de forma análoga a la del ejemplo la mediante reacción de 4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinona con 1-bromo-3-cloro-propano en dimetilformamida.

Valor R_f (cloroformo/metanol = 19/1): 0,9

10

b) 1-/ 4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinon-2-il/-3-/N-
-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino/-propano

15

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante reacción de 1/ 4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinon-2-il/-3-cloro-propano con 3,4-dimetoxi-feniletil-N-metil-amina en clorobenceno.

Aceite de color amarillo.

Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,7

20

Ejemplo 81-/ 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il/-3/ N-metil
-N-(2-(3,4-metilendioxi-fenil)-etil)-amino/-propano

25

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 2b mediante reacción de 1-/ 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il/-3-cloropropano con 3,4-metilendioxi-feniletil-N-metilamina en clorobenceno.

Aceite de color amarillo.

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

30

Ejemplo 9

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

5

10

15

5,0 g (11,3 milimoles) del compuesto obtenido según el ejemplo 6b se calientan a 100°C en una mezcla de 1,38 g (30 milimoles) de ácido fórmico y 1,5 g (20 milimoles) de formalina, durante 1 hora. Después de enfriar, la solución de reacción se alcaliniza mediante adición de lejía de sosa 2n, se extrae con cloroformo y se lava con agua la fase en cloroformo, se seca y se concentra en vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1), se concentran las fracciones principales y la base se precipita a partir de ácido clorhídrico etéreo en forma de clorhidrato.

Punto de fusión: 110 - 115°C.

Ejemplo 10

20

Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-7-etano.

a) 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2-bromo-etano

25

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1a mediante reacción de 6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona con 1,2-dibromo-etano en dimetilformamida. Aceite muy viscoso.

Valor R_f (Cloroformo/metanol = 9/1): 0,85

30

b) Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(4H)-quinazolinon-3-il)-

-/N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino/7-etano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante reacción de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2-bromo-etano con 3,4-dimetoxi-fenil-etil-N-metilamina en clorobenceno.

Punto de fusión: 205-208°C.

Ejemplo 11

Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-/N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino/7-propano

a) 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-cloro-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1a mediante reacción de 6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinona con 1-bromo-3-cloro-propano en dimetilformamida.

Valor R_f (Cloroformo/metanol = 19/1): 0,75

b) Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-/N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino/7-propano

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante reacción de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-cloro-propano con 3,4-dimetoxi-fenil-etil-N-metilamina en clorobenceno.

Valor R_f (Cloroformo/metanol = 9/1): 0,4

Ejemplo 12

Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-
N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propano.

5

a) 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-N-bencil-
-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propano

10

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 1b mediante
 reacción de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-
 cloro-propano con 3,4-dimetoxi-feniletíl-N-bencilamina
 en clorobenceno.

Valor R_f (Cloroformo/metanol = 9/1): 0,75

15

b) Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-
3-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propano

20

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 6b mediante
 desbencilación de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-
 -il)-3-N-bencil-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-
 -propano en presencia de paladio/carbón (el 10%) con hi-
 drógeno.

Punto de fusión: 192-194°C

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

25

Análogamente a los ejemplos anteriores se obtie-
 nen:

1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-N-(2-
-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propano.

Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,47

30

Clorhidrato de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-
 -3-il)-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-

22.12.77

-propanc.

Punto de fusión: 215-217°C

5 Clorhidrato de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3- \bar{N} -(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-propano.

Punto de fusión: 243-245°C

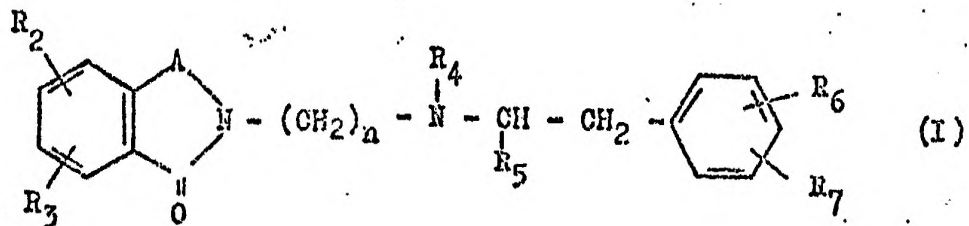
10 Clorhidrato de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2- \bar{N} -metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino7-etano.

Punto de fusión: 237-239°C.

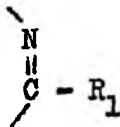
REIVINDICACIONES

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:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas aril-alcoholaminas de la fórmula general




en la que A significa un grupo de la fórmula



representando R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o, juntamente con R_2 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, o R_4 significa también el grupo bencilo, R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_7 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o, juntamente

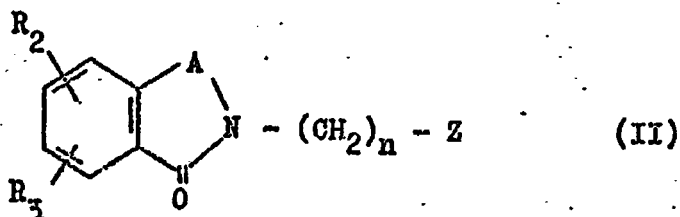
25

30


22.12.77

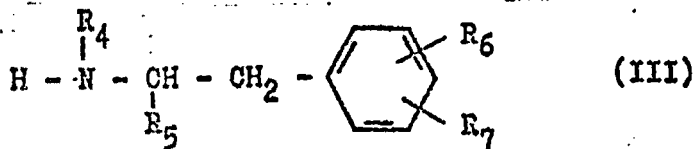
con R_6 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, y n' significa el número 2 ó 3, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables, con ácidos inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza por el hecho de que un

5 compuesto de la fórmula general



en la que R_2 , R_3 , A y n están definidos como al principio, y Z representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro, bromo o de yodo, un grupo alcohol-sulfoniloxi o arilsulfoniloxi, se hace reaccionar con una feniletanamina

15 de la fórmula general



en la que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 están definidos como al principio y en el caso deseado, si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa el grupo bencilo, se desbencila a éste por medio de hidrógeno activado catalíticamente y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, éste se alcoholiza, y/o se transforma un

25 compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal por adición de ácido fisiológicamente tolerable con un ácido

30 inorgánico u orgánico.

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 -50 y 250°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

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 PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALCOHILAMINAS".

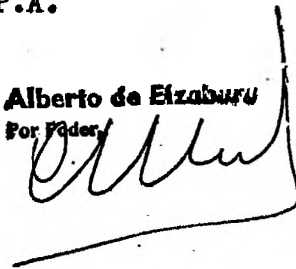
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 29.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder



22.12.77

R.R.R.

X