



ESPAÑA

ES

11	465560	10	A 1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION 29.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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 39 291.6	1-9-76	Rep.Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COFO/AGNK	Nº 462.005
24 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALCCHILAMINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/694 I Div. I)		
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)		
2 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ)P.- 67.672)		

UNE A-4 MOD. 3106

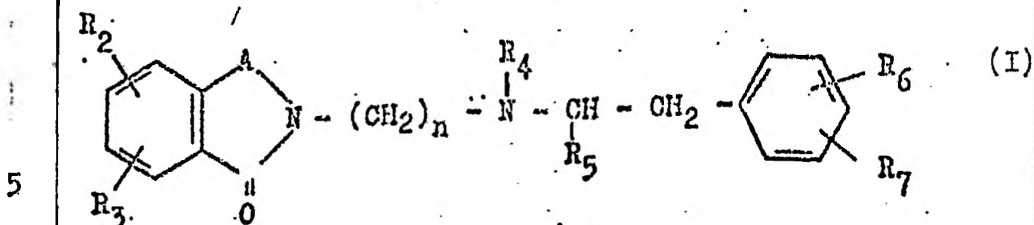
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

POOR QUALITY

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

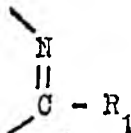


10 así como sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos
inorgánicos y orgánicos, que poseen propiedades farmacoló-
gicas valiosas, especialmente efectos hipotensivos y reduc-
tores de la frecuencia cardíaca, y un procedimiento para
su preparación.

En la fórmula general señalada anteriormente:

A significa un grupo de la fórmula

15



representando R un átomo de hidrógeno o un radical alcohi-
lo con 1 a 3 átomos de carbono,

20

R₂, significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono,

R₃, significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono

o juntamente con R₂, el grupo metilendioxi o etilendioxi,

R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan
átomos de hidrógeno o grupos alcoholilo con 1 a 3 átomos de

25

carbono, o R₄ significa también un grupo bencilo,

R₆ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con
1 a 3 átomos de carbono,

R₇ significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o,

30

1 juntamente con R_6 , el grupo metilendioxi o etilendioxi y
n significa el número 2 ó 3.

5 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
10 R_2 juntamente con R_3 y/o R_6 juntamente con R_7 el grupo metilendioxi o etilendioxi.

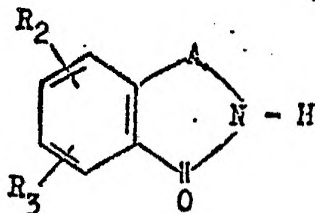
Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son no obstante aquéllos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o isopropilo,
15 R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo metoxi en posición 2 y 3, y juntamente el grupo metilendioxi o etilendioxi, R_4 significa un 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
20 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.

25 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

1

(II)

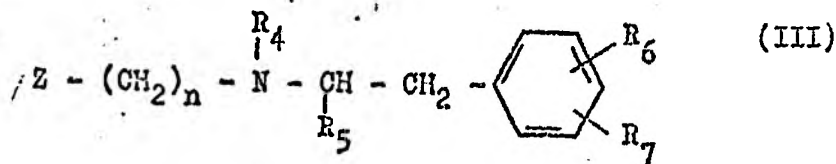


5

en la que

R_2 , R_3 y A están definidos como al principio, con una alquilamina de la fórmula general

10



(III)

en la que

15

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n están definidos como al principio y Z representa un grupo sobrante activo tal como un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

20

La reacción se efectúa eventualmente en un disolvente, por ejemplo en acetona, 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 tal como carbonato potásico, de una amida de metal alcalino o de una base orgánica terciaria tal como trietilamina o piridina, o de un acelerador de

30

1 reacción tal como, por ejemplo, yoduro potásico.

Si según la invención se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R₄ representa el grupo bencilo, se puede desbencilar a éste, o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R₄ representa un átomo de hidrógeno, este compuesto se puede transformar en un compuesto correspondiente de la fórmula general I mediante alcoholación.

10 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.

15 La alcoholación se efectúa con un agente de alcoholación tal 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 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 fórmico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido maleico.

30
23127

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.

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.

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,

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,

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

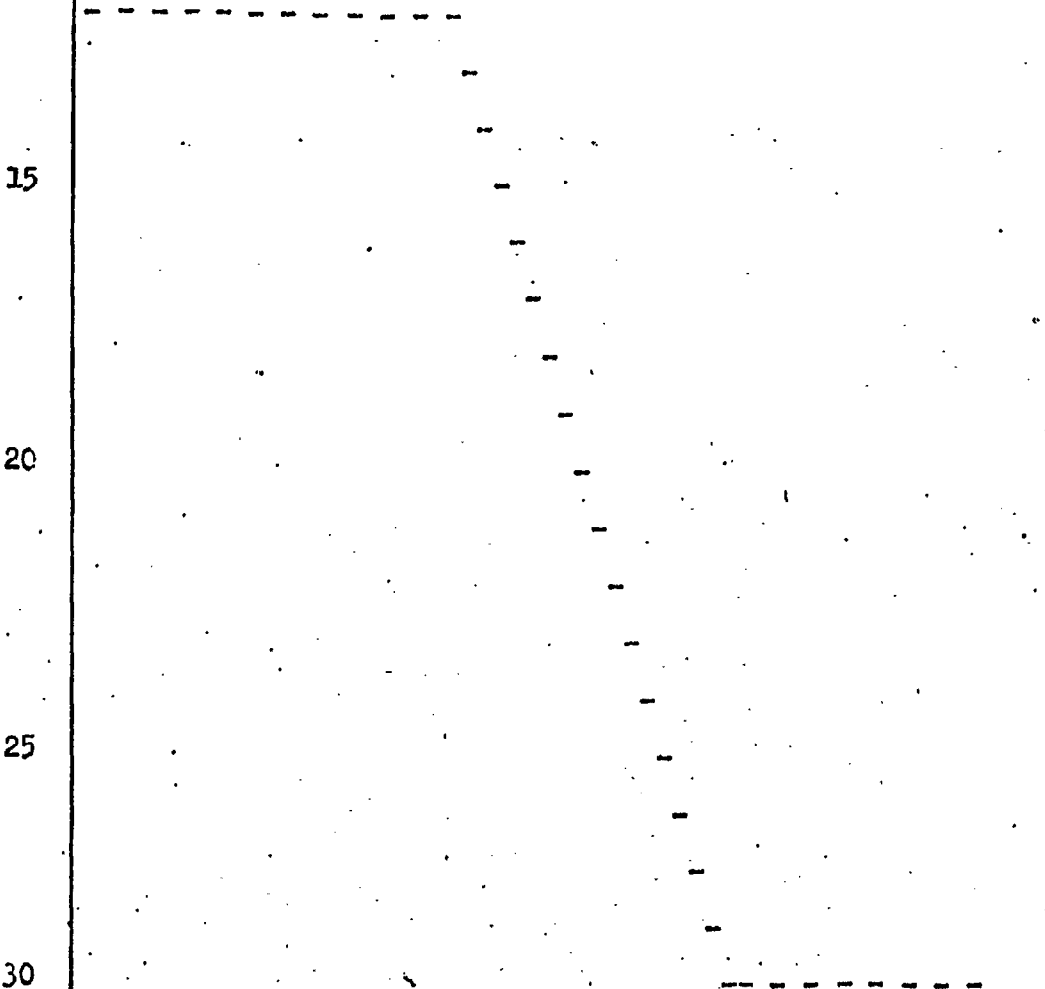
E = clorhidrato de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-etil)-amino]-propano.

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

1 -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.

5 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.

10 Las tablas siguientes contienen los valores hallados:



1 Ensayos con gatos:

5

10

15

20

25

30

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

1 Ensayos con perros:

5

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

10

15 Como complemento, se puede comprobar que todas las dosis aplicadas de las sustancias a investigar fueron toleradas sin efectos secundarios tóxicos, la DL₅₀ para la sustancia A es por ejemplo, en el ratón, de 63 mg/kg por administración intravenosa en un período de obser-
20 vación de 14 días;

25 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
30 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.

1 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]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-7-propano

10 A una solución de 3,0 g (13,0 milimoles) de 4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinona en 100 ml de dimetilformamida se agregan 0,5 g de hidruro sódico y acto seguido se calienta durante 30 minutos a 80°C. Después de esto se añaden

15 gota a gota 8,5 g (35,2 milimoles) de 1-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-3-bromo-propano disueltos en 100 ml de dimetilformamida y se calienta la solución durante 8 horas a 140°C. Después de enfriar, se diluye con agua y se extrae la solución de reacción varias veces con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1). Se disuelve en acetona la fracción principal concentrada por evaporación y se precipita la base como clorhidrato. Rendimiento: 0,6 g (10% de la teoría).

20

25 Punto de fusión: 110 - 115°C.

30

1 - Ejemplo 2

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

5

En una solución de 2,6 g (4,4 milimoles) de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-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.

10

15

Rendimiento: 1,8 g (82% de la teoría)

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

Ejemplo 3

20

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

25

5,0 g (11,3 milimoles) del compuesto obtenido según el ejemplo 2 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

30

1 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 concen-
 5 tran las fracciones principales y la base se precipita
 a partir de ácido clorhídrico etéreo en forma de clor-
 hidrato.

Punto de fusión: 110 - 115°C.

Ejemplo 4

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

Preparado de forma análoga a la del ejemplo 2 median-
 te desbencilación de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazoli-
 non-3-il)-3-[N-bencil-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-
 15 -amino]-propano en presencia de paladio/carbón (al
 10%) con hidrógeno.

Punto de fusión: 192 - 194°C

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

20 Análogamente a los ejemplos anteriores se obtie-
 nen:

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.

Punto de fusión: 204-205°C.

25

Clorhidrato de 1-[4-isopropil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftala-
 zinon-2-il]-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-
 -amino]-propano.

30

Punto de fusión: 179 - 180°C.

1

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

Punto de fusión: 210 - 212°C.

5

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

Punto de fusión: 200°C.

10

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

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

15

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) : 0,4.

20

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

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

25

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

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

30

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

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

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

Punto de fusión: 205-208°C.

5

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

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

10

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

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

15

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

Punto de fusión: 192-194°C.

20

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

Punto de fusión: 215-217°C.

25

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

Punto de fusión: 243-245°C.

30

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

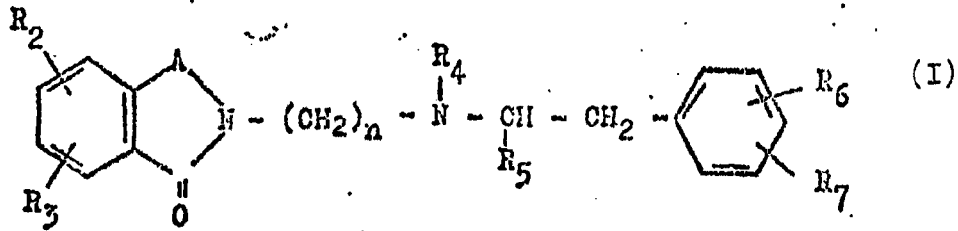
Punto de fusión: 237-239°C.

17

REIVINDICACIONES

1
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:

5
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas aril-alcoholaminas de la fórmula general

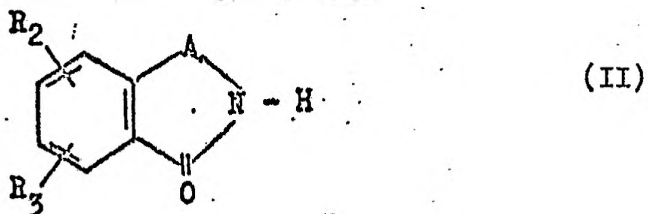


en la que A significa un grupo de la fórmula

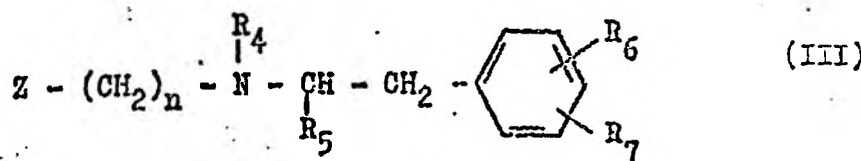


representando R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_3 significa un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o, juntamente con R_2 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, R_4 y R_5 , que pueden ser iguales 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 con R_6 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, y n significa el número 2 ó 3; así como de sus sales por

1 adición de ácido, fisiológicamente tolerables, con ácidos
 inorgánicos u orgánicos, que se caracteriza por el hecho
 de que un compuesto de la fórmula general



10 en la que R₂, R₃ y A están definidos como al principio, se
 hace reaccionar con una alcoholamina de la fórmula general



20 en la que R₄, R₅, R₆, R₇ y n están definidos como al prin-
 cipio y Z representa un grupo sobrante activo tal como un
 átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo alcohilsulfoniloxi
 o arilsulfoniloxi, y en el caso deseado, si según la in-
 vención se obtiene un compuesto de la fórmula general I,
 en la que R₄ representa el grupo bencilo, se desbencilo
 a éste por medio de hidrógeno activado catalíticamente
 y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I,
 en la que R₄ representa un átomo de hidrógeno, éste se
 25 alcoholo, y/o se transforma un compuesto obtenido de la
 fórmula general I en una sal por adición de ácido fisioló-
 gicamente tolerable 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

1 en un disolvente y a temperaturas comprendidas entre 0 y
150°C, pero preferentemente a la temperatura de ebullición
del disolvente utilizado.

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

4^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
ARIL-ALCOHILAMINAS"

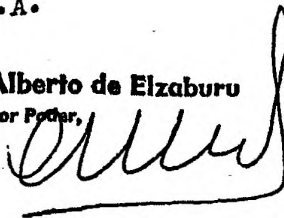
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
10 code, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 29.DIC.1977

P.A.

15 **Alberto de Elzaburu**
Por Poder,



20

25

30
CR. 23127