



ESPAÑA

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

19 ES	11	NUMERO	465561	19 A 1
	21	FECHA DE PRESENTACION	29.DIC.1977	
	22			

20 JUL. 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 39 291.6	1-9-76	Rep.Fed.Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	Nº 462.005

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALCOHILAMINAS"

71 SOLICITANTE (S)

DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
Case 5/694II (Verfahren c)-Div. II

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

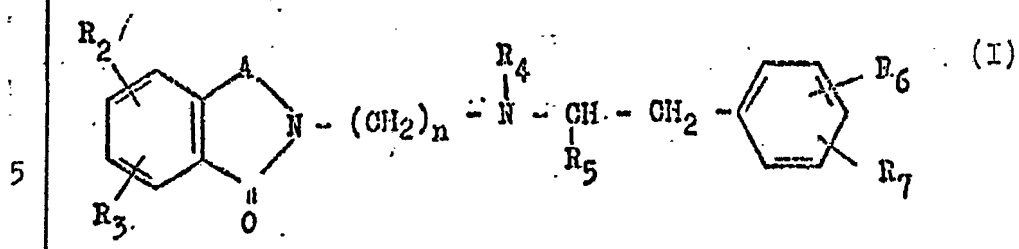
Dr. Wolfgang Eberlein, Dr. Volkhard Austel, Dr. Joachim Heider, Dr. Jürgen Dämmgen, Prof.Dr. Rudolf Kadatz, Dr. Christian Lillie y Prof.Dr. Walter Kobinger.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.673)

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

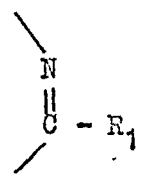


10 así como sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos
inorgánicos y orgánicos, que poseen propiedades farmacoló-
gicas valiosas, especialmente efectos hipotensivos y reduc-
tores de la frecuencia cardíaca, y un procedimiento para
su preparación.

En la fórmula general señalada anteriormente:

A significa un grupo de la fórmula

15



representando R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alco-
hilo con 1 a 3 átomos de carbono,

20

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 alcoholilo 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

1 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 en tran 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.

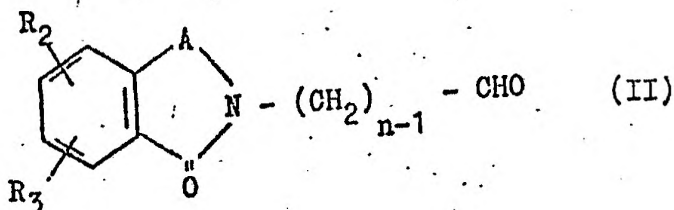
10 Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son no obstante aquéllos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o isopropilo, R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo metoxi en posición 6 y 7, y juntamente el grupo metilendioxi o etilendioxi,

15 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,

20 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 aldehído de la fórmula general

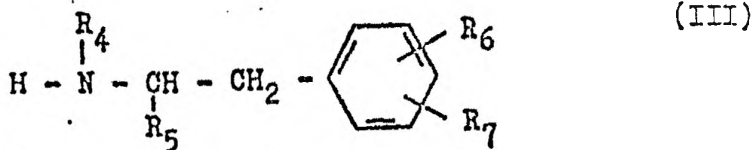


5

en la que

R_2 , R_3 , A y n están definidos como al principio, o de su acetal, con una amina de la fórmula general

10



15

en la que

R_4 a R_7 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 con 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_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

30

1 un compuesto correspondiente de la fórmula general I mediante alcoholación.

La desbencilación se efectúa preferentemente mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón, en
5 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 de alcoholación tal como un halogenuro de alcoholo o sulfato de
10 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
15 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.

25 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.

30 Como se ha mencionado ya al principio, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición

1 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:

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

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

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

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

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

20 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

25 (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

30 duodeno.

1 La frecuencia de pulsaciones se registró antes y después de la administración de la substancia, con ayuda de un tacógrafo de Grass, a partir del electrocardiograma (derivación de la pared torácica), sobre un polígrafo de Grass.

5 Las tablas siguientes contienen los valores hallados:

Ensayos con gatos:

10

Substancia	Dosis mg/kg	Descenso de la frecuencia cardíaca 1/minuto	Duración del efecto minutos
A	0,5 i.v.	- 16	> 50
A	1,0 i.v.	- 23	> 70
15 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
20 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
25 E	2,0 i.v.	- 13	10

30

1 - Ensayos con perros:

Substan- cia	Dosis mg/kg	Descenso de la fre- cuencia cardíaca 1/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

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 insufi-
ciencia coronaria crónica, y se pueden incorporar para
30 ello, para la administración farmacéutica en las formas de preparación galénicas usuales tales como tabletas, gra-
geas, 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-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propano

10 En una solución de 3,0 g (11,3 milimoles) de 4-metil-3-(6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il)-propionaldehído y 2,0 g (11,3 milimoles) de 3,4-dimetoxi-feniletilamina 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.

15

Aceite muy viscoso de color amarillo.

Rendimiento: 3,7 g (67% de la teoría)

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

20

Ejemplo 2

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) de 1-[4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il]-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino]-propano se calientan a 100°C en una mezcla de 1,38 g (30 milimoles) de ácido fórmico y 1,5 g

30

1 (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.

5 Punto de fusión: 110 - 115°C.

10

Análogamente a los ejemplos anteriores se obtienen:

15 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.

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.

Punto de fusión: 110 - 115°C.

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

Punto de fusión: 179 - 180°C.

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

- 1 -2-il-3-N-metil-N-(2-(4-metoxi-fenil)-etil)-amino-propeno.
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-propeno.
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-propeno.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,9.
- 15 1-4-metil-6,7-etilendioxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propeno.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,7.
- 20 1-4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il-2-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propeno.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1) : 0,45.
- 25 Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-etano.
Punto de fusión: 205 - 208°C.
- 30 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino-propeno.

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

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

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

5

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

Punto de fusión : 192 - 194°C.

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

Punto de fusión : 215 - 217°C.

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

Punto de fusión: 243 - 245°C.

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

Punto de fusión: 237 - 239°C.

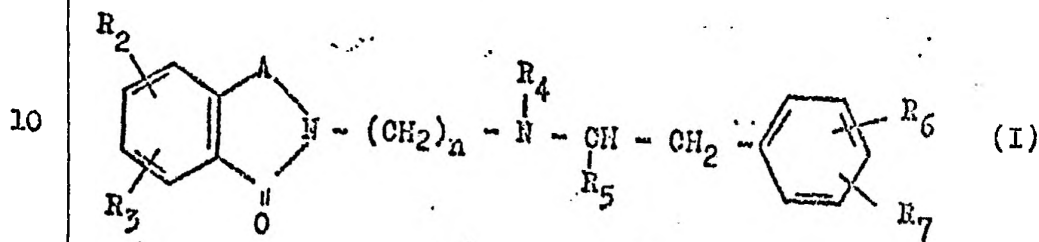
25

30

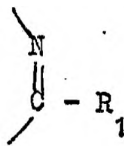
REIVINDICACIONES

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 preparación de nuevas aril-alcoholaminas de la fórmula general



15 en la que A significa un grupo de la fórmula



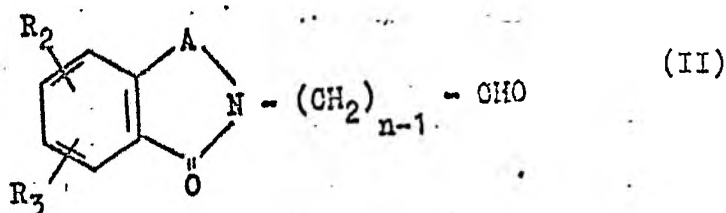
20 representando R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R_3 significa un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o, juntamente con R_2 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, R_4 y R_5 , que pueden ser iguales 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, juntamen

25

30

1 -te con R_6 , el grupo metilendioxi o etilendioxi, y n' signi-
 fica 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 al-
 dehído de la fórmula general

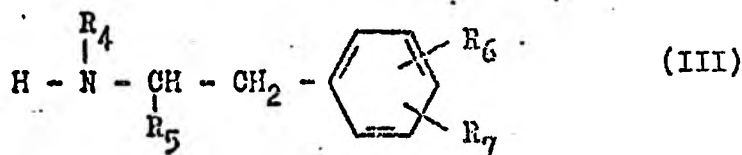
5



10

en la que R_2 , R_3 , A y n están definidos como al principio,
 o su acetal, se hace reaccionar en presencia de hidrógeno
 activado catalíticamente con una amina de la fórmula gene-
 ral

15



20

en la que R_4 a R_7 están definidos como al principio, y en
 el caso deseado, si según la invención se obtiene un com-
 puesto 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
 25 la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de
 hidrógeno, éste se alcohola, y/o se transforma un compues-
 to obtenido de la fórmula general I en una sal por adición
 de ácido fisiológicamente tolerable con un ácido inorgáni-
 30 co u orgánico.

1

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 comprendidas entre 0 y 100°C, pero preferentemente a temperaturas comprendidas entre 20 y 30°C.

5

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.

10

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

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

15

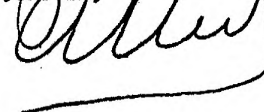
Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1977

P.A.

20

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



25

30

CR.22127