



ESPAÑA

10 ES	11 465562	10 A1
21	22	
FECHA DE PRESENTACION		
29. DIC. 1977		

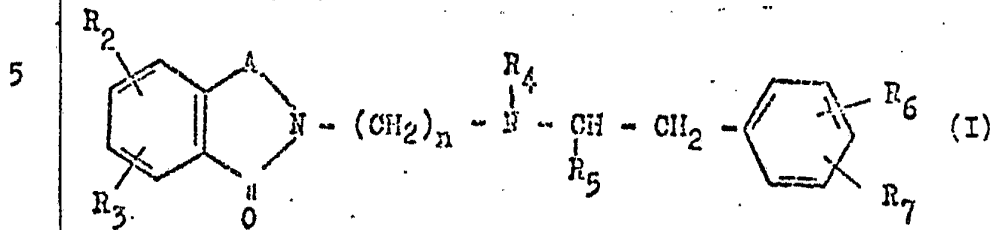
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

28 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 39 291.6	1.9.76	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	462.005
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS ARIL-ALCOHILAMINAS"		
71 SOLICITANTE (B)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG (Case 5/694 III)		
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/- 67.674)		

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



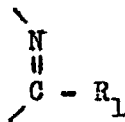
10

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
15 su preparación.

En la fórmula general señalada anteriormente:

A significa un grupo de la fórmula

20



representando R_1 un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo
con 1 a 3 átomos de carbono,

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

25

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 alcohilo con 1 a 3 átomos de
carbono, o R_4 significa también un grupo bencilo,

30

R_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi con

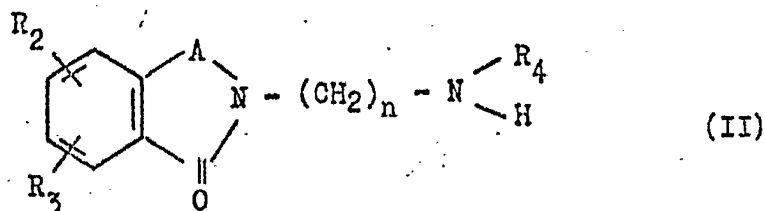
1 a 3 átomos de carbono,

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.

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

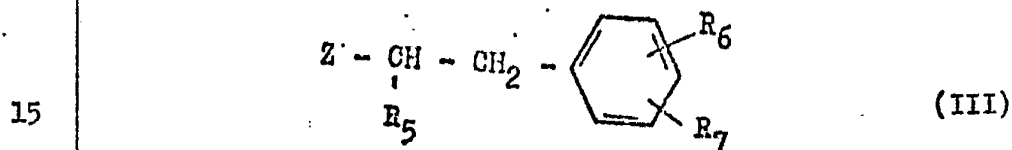
15 Compuestos especialmente preferidos de la fórmula general I son no obstante aquéllos en los que R_1 significa un átomo de hidrógeno, el grupo metilo o isopropilo, R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo metoxi en posición 6 y 7, y juntamente el grupo metilendioxi o etilendioxi, 20 R_4 significa 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 25 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:
30 reacción de una amina de la fórmula general



en la que

10 R_2 , R_3 , R_4 , A y n están definidos como al principio, con un compuesto aralcohílico de la fórmula general



en la que

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

25 La reacción se efectúa eventualmente en un disolvente, por ejemplo en acetona, cloruro de metileno, 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.

30 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 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 alcoholación.

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 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 fisiológicamen-

te 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.

5 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.

10 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.

15 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,

20 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

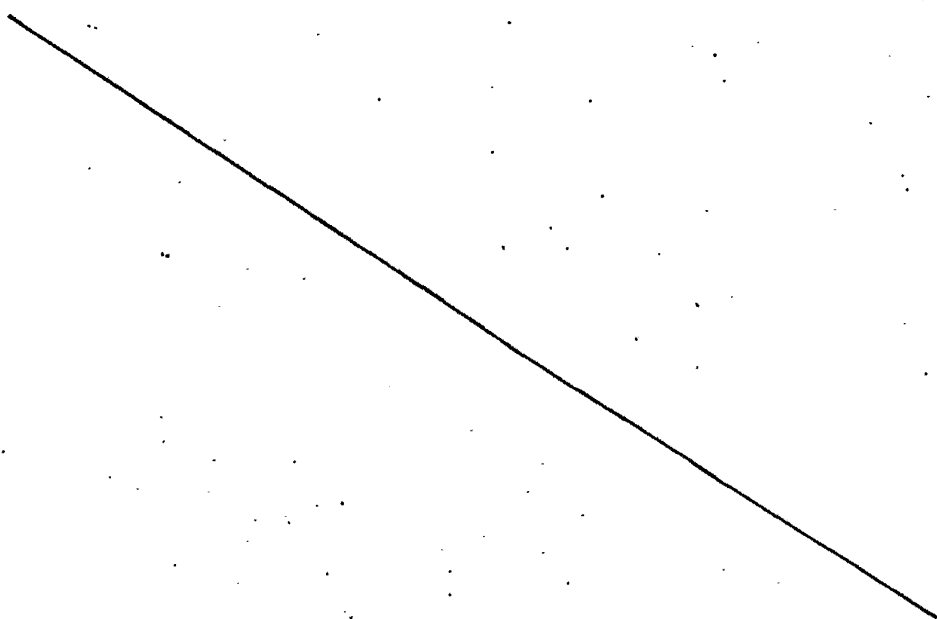
25 D = clorhidrato de 1- [6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il] -3- [N-metil-N-(2-(4-metoxifenil)-etil)-amino] -propano
y

30 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 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 ratos:

5

10

15

20

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

Ensayos con perros:

Substan- cia	Dosis mg/kg	Descenso de la fre- cuencia cardíaca l/minuto	Duración del efecto minutos
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 do-
sis aplicadas de las sustancias a investigar fueron tole-
radas sin efectos secundarios tóxicos, la DL_{50} para la subs-
tancia A es, por ejemplo, en el ratón, de 63 mg/kg por admi-
nistración intravenosa en un período de observación de 14
días;

Los compuestos de la fórmula general I son adecua-
dos, 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 indivi-
dual asciende en este caso convenientemente a 50-250 mg.

Los ejemplos siguientes deben aclarar más deta-
lladamente la invención:

Ejemplo 1

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

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

10 Preparado a partir de N-metil-etilendiamina y 2-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en ácido acético glacial. Aceite viscoso.

Rendimiento: 53% de la teoría.

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

20 2,0 g (7,2 milimoles) de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-2-metilamino-etano, 1,4 g (7,0 milimoles) de cloruro de 3,4-dimetoxi-feniletilo y 3,0 g de carbonato potásico se calientan a reflujo durante 48 horas en clorobenceno con una pizca de yoduro potásico. Después de enfriar, se filtra la solución y se concentra a sequedad el filtrado en vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (cloroforno/metanol = 50/1). Se disuelven en acetona las fracciones concentradas por evaporación y se precipita el clorhidrato mediante adición de ácido clorhídrico etéreo.

25

30 Rendimiento: 1,1 g (30% de la teoría).

Punto de fusión: 237-239°C.

Ejemplo 2

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 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.

15 Rendimiento: 1,8 g (82% de la teoría)

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

20 Ejemplo 3

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

25 Preparado de forma análoga a la del ejemplo 2 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 (al 10%) con hidrógeno.

30 Punto de fusión: 192-194°C

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

Ejemplo 4

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] -
-propano

10 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 so-
lución de reacción se alcaliniza mediante adición de le-
jía de sosa 2n, se extrae con cloroformo y se lava con
15 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 fraccio-
nes principales y la base se precipita a partir de ácido clo
rídrico etéreo en forma de clorhidrato.

Punto de fusión: 110 - 115°C

20

Análogamente a los ejemplos anteriores se obtie-
nen:

25 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.

30 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.

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

Punto de fusión: 179-180°C

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

10 Punto de fusión: 210-212 °C

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

15

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

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

20

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

25

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.

30

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

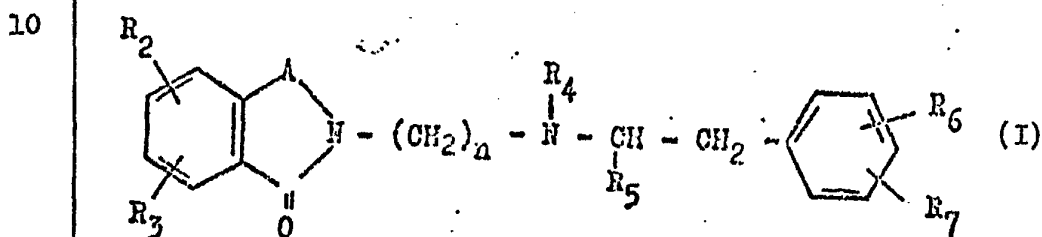
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,45.

- 1- [4-metil-6,7-dimetoxi-1(2H)-ftalazinon-2-il] -2-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,4
- 5 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.
- 10 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,4
- 15 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-[N-bencil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Valor R_f (cloroformo/metanol = 9/1): 0,75.
- 20 Clorhidrato de 1-(6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Punto de fusión 192-194°C.
- 25 Clorhidrato de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Punto de fusión: 215-217°C.
- Clorhidrato de 1-(2-metil-6,7-dimetoxi-4(3H)-quinazolinon-3-il)-3-[N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-amino] -propano.
Punto de fusión: 243-245°C.

REIVINDICACIONES

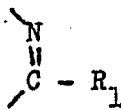
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 5 Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



15

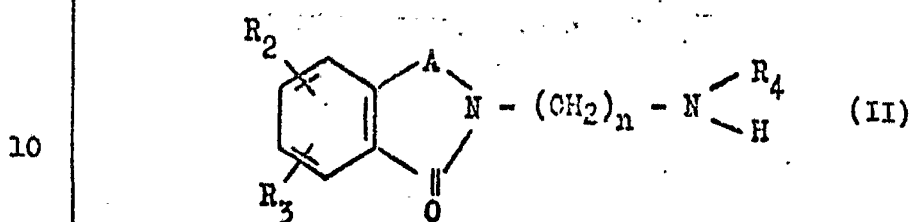
en la que A significa un grupo de la fórmula



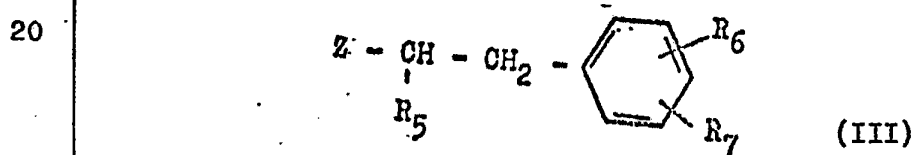
20

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
 25 un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono o, juntamente
 30

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 una amina de la fórmula general



15 en la que R_2 , R_3 , R_4 , A y n están definidos como al principio, se hace reaccionar con un compuesto aralcohílico de la fórmula general



25 en la que R_5 , R_6 y R_7 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 alcohisulfoniloxi o arilsulfoniloxi, y en el caso deseado, si según la invención

30 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 compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal por adición de ácido fisiológicamente tolerable con un ácido inorgánico y 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 0 y 150°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 dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29.DIC.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

