



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGKNINGSSKRIFT 63025**

(45) Patentti myönnetty 11.04.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 237/32

SUOMI—FINLAND

(FI)

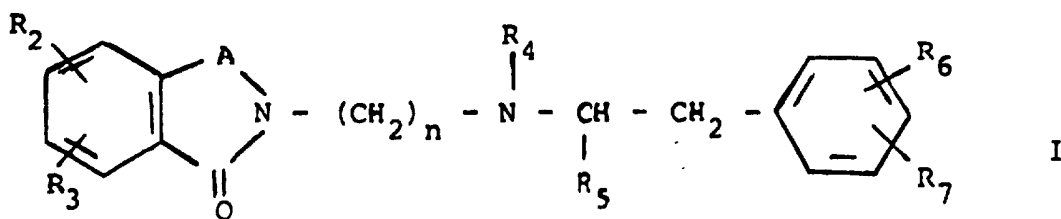
**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus — Patensökningsdag	772261
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	22.07.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	22.07.77
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	02.03.78
(44) Nähtävöksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.12.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	01.09.76

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2639291.6

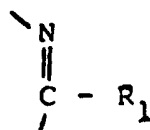
- (71) Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Wolfgang Eberlein, Biberach, Volkhard Austel, Biberach, Joachim Heider, Warthausen, Jürgen Dämmgen, Warthausen, Rudolf Kadatz, Biberach, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE), Christian Lillie, Wien, Walter Kobinger, Wien, Itävalta-Österrike(AT)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa verenpainetta ja sydämen lyöntitaajuutta alentavia aryyli-alkyyliamiineja - Förfarande för framställning av blodtrycket och hjärtats slagfrekvens sänkande arylalkylaminer

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa verenpainetta ja sydämen lyöntitaajuutta alentavia aryyli-alkyyliamiineja, joiden yleiskaava on



jossa

A on ryhmä, jonka kaava on

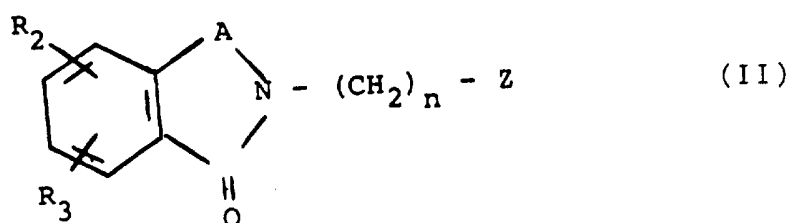


jossa R₁ on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä,
R₂ ja R₃ tarkoittavat 1-3-hiiliatomista alkoksiryhmää tai yhdessä metyleenidioksi- tai etyleenidioksyryhmää,
R₄ on vetyatomi, 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä tai bentsyyli-ryhmä,

R_5 on vetyatomi,
 R_6 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä,
 R_7 on 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä tai yhdessä ryhmän R_6 kanssa metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmä, ja
 n on luku 2 tai 3, sekä niiden fysiologisesti sopivia happoadditiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

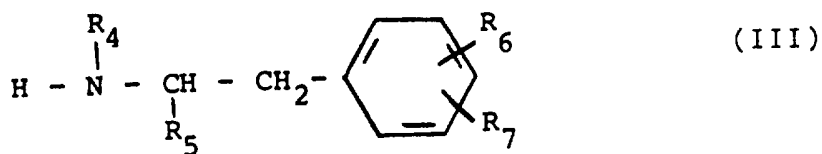
Uudet edellä olevan yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

a) Yleiskaavan II mukainen yhdiste



jossa

R_2 , R_3 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja
 Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkylisulfonyylioksi- tai aryyliisulfonyylioksiryhmä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen fenyylietyyliamiinin kanssa



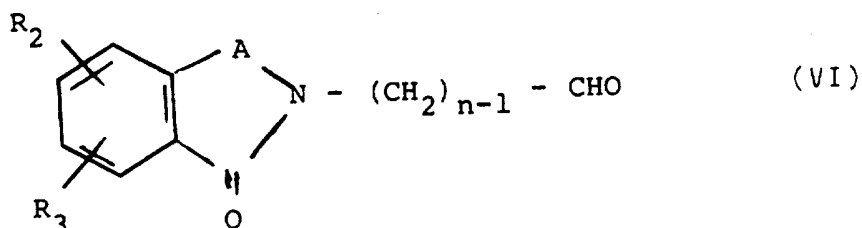
jossa

R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, tetrahydrofuraanissa, metyyliformamidissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, klooribentseenissä tai bentseenissä, ja ryhmän Z reaktiokykyisyydestä riippuen tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä -50 ja 250°C , parhaiten

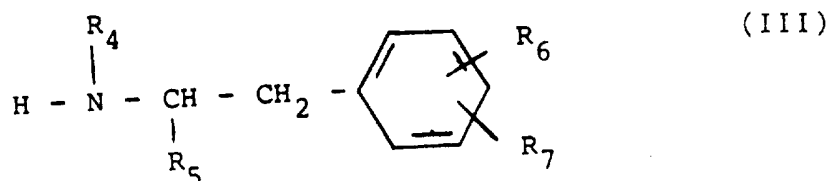
liamiinia tai pyridiiniä, tai reaktiota jouduttavaa ainetta, kuten esimerkiksi kaliumjodidia.

c) Yleiskaavan VI mukainen aldehydi



jossa

R_2 , R_3 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen asetaali saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen amiinin kanssa

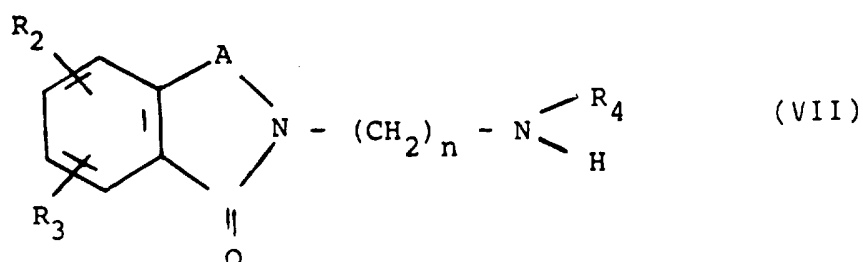


jossa

R_4 - R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä, katalyyttisesti aktivoidun vedyn läsnäollessa.

Pelkistävä aminointi suoritetaan vedyllä hydrauskatalyytin läsnäollessa, esimerkiksi vedyllä palladium/hiilen läsnäollessa 5 atmosfäärin vetyaineessa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa tai dioksaanissa, ja lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C.

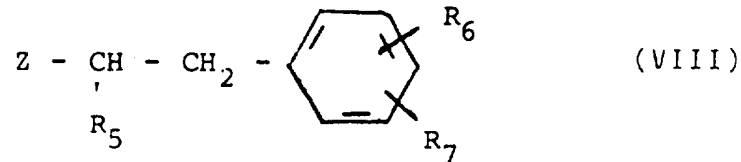
d) Yleiskaavan VII mukainen amiini



63025

jossa

R_2 , R_3 , R_4 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan VIII mukaisen aralkyyliyhdisteen kanssa



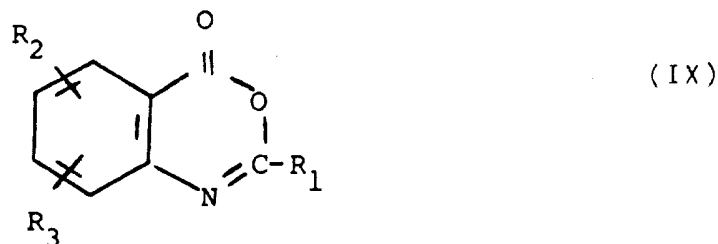
jossa

R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkyylisulfonylioksi- tai aryyli-sulfonylioksi- tai aryyli-sulfonylioksi-ryhmä.

Reaktio suoritetaan mahdollisesti liuottimessa, esimerkiksi asetonissa, metyleenikloridissa, dimetyyli-formamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai klooribentseenissä, ja ryhmän Z reaktiokykyisyydestä riippuen tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C, parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa. Mukana on edullisesti happoa sitovaa ainetta, esimerkiksi alkoholaattia, alkalihydroksidia, alkalikarbonaattia, kuten kaliumkarbonaattia, tai tertiääristä orgaanista emästä, kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä, tai reaktiota jouduttavaa ainetta, kuten esimerkiksi kaliumjodidia.

e) Yleiskaavan I mukaisen kinatsolinonin valmistamiseksi:

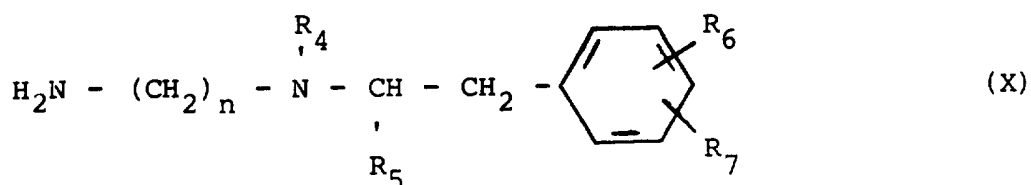
Yleiskaavan IX mukainen bentsoksatsin-4-oni



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan X mukaisen alkyleenidiamiinin kanssa

63025



jossa

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti liuottimessa, kuten bentseenissä, dioksaanissa, alemmassa alifaattisessa karboksyylihapossa, kuten jääetikassa tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti happamen katalyytin läsnäollessa lämpötiloissa välillä 50 ja 150°C, parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa. Reaktio voidaan suorittaa myös ilman liuotinta. Reaktio suoritetaan kuitenkin parhaiten jääetikassa.

Jos jollakin menetelmällä a - e saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 tarkoittaa bentsyyliiryhmää, niin tästä voidaan poistaa bentsyyliiryhmä, tai jos saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on vetyatomi, niin tämä voidaan muuntaa alkyloimalla vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Bentsyyliiryhmän poistaminen suoritetaan parhaiten hydraamalla katalyyttisesti, esimerkiksi vedyllä katalyytin, kuten palladium/hiilen läsnäollessa, liuottimessa, kuten etanolissa tai etyyliasetaatissa, tarkoituksenmukaisesti lämpötiloissa välillä 25 ja 75°C ja 1 - 7 atmosfäärin vetyaineessa.

Alkylointi suoritetaan alkylointiaineella, kuten alkyylihalogenidilla tai dialkyylisulfaatilla, esimerkiksi metyylijodidilla, etyylijodidilla, isopropylibromidilla tai dimetyylisulfaatilla, liuottimessa, kuten asetonissa, dimetyyliformamidissa tai dioksaanissa, mahdollisesti kun mukana on epäorgaanista tai tertiääristä orgaanista emästä, lämpötiloissa välillä 0 ja 50°C. Metylointi voidaan suorittaa kuitenkin myös saattamalla reagoimaan formaldehydi/muurahaishapon kanssa, parhaiten tämän seoksen kiehumislämpötilassa.

Saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan edelleen muuntaa fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina ovat osoittautuneet sopiviksi esimerkiksi suolahappo, fosforihappo, bromivetyhappo, rikkihappo, maitohappo, viinihappo ja maleiinihappo.

Lähtöaineena käytetyt yleiskaavojen II - X mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä (kts. esimerkit) tai ne tunnetaan kirjallisuudesta.

Kuten jo mainittiin, uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, niillä on lievän, verenpainetta alentavan vaikutuksen lisäksi erityisesti selektiivinen sydämen lyöntitaajuutta pienentävä vaikutus.

Esimerkiksi seuraavien yhdisteiden biologiset ominaisuudet tutkittiin:

A = 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-amino/-propaanihydrokloridi,

B = 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-N-metyyli-N-(2-4-metoksifenyyli)-etyyli)-amino/-~~pro~~paanihydrokloridi,

C = 1-/4-isopropyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)amino/propaanihydrokloridi,

D = 1-/6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli)-3-(N-metyyli-N-(2-(4-metoksifenyyli)-etyyli)-amino/propaanihydrokloridi

E = 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyli)-amino/-etaanihydrokloridi ja

F = 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/propaanihydrokloridi

Vertailu:

G = 2-metyyli-3- γ -(N-metyyli-bentsyyliamino)- β -hydroksipropyli/-
6,7,8-trimetoksi-4(3H)-kinatsolin-4-oni (US-pat. 3 748 327)

Tutkittavien yhdisteiden vaikutus sydämen lyöntitaajuuteen tutkittiin käyttämällä kutakin annosta kohti 2 - 5 kumpaakin sukupuolta olevaa kissaa tai koiraa. Kissojen keskimääräinen paino oli 2,5 - 3,5 kg ja koirien 18 - 28 kg. Tutkimusta varten eläimet nukutettiin nembutaalilla (30 mg/kg i.p.) ja kloraloosi-uretaanilla (40 mg/ml kloraloosia + 200 mg/ml uretaania tarpeen mukaan). Tutkittava yhdiste ruiskutettiin vesiliuoksessa Vene saphenaan tai Duodenumiin.

Sydämen lyöntitaajuus rekisteröitiin ennen yhdisteen antamista ja sen jälkeen Grass-takografilla, elektrokardiogrammista (rin-nanseinä) Grass-polygrafilla.

Seuraava taulukko sisältää saadut arvot:

Kokeet kissoilla:

Yhdiste	Annos mg/kg	Sydämen lyöntitaajuuden alenema, l/minuutti	Kesto-aika minuuttia
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
F	1,0 i.v.	- 13	≥ 13
G	1,0 i.v.	ei vaikutusta	

63025

Kokeet koirilla:

Yhdiste	Annos mg/kg	Sydämen lyöntitaajuuden alenema, l/ minuutti	Kestoaika minuuttia
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
F	1,0 i.v.	- 26	≥ 30

Täydennykseksi mainittakoon, että tutkittavien aineiden millään käytetyillä annoksilla ei ollut toksisia sivuvaikutuksia. Esimerkiksi yhdisteen A LD₅₀ on hiirillä 63 mg/kg i.v. 14 päivän tarkkailuaikana.

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet sopivat siten pektaginöösien vaivojen hoitoon, erityisesti kroonisen koronaari-insuffisienssin hoitoon. Ne voidaan farmaseuttista käyttöä varten työstää mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa tavanomaisiksi galeenisiksi valmistemuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, jauheiksi, suspensioiksi, liuoksiksi tai lääkepuikoiksi. Yksittäisannos on tällöin tarkoituksenmukaisesti 50 - 250 mg.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin keksintöä:

63025

Esimerkki 1

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

a) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-2-bromi-etaani

Liuokseen, joka sisältää 5,0 g (22,7 millimoolia) 4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinonia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia lisätään 1,2 g natriumhydridiä (50-prosenttinen dispersio öljyssä) ja lämmitetään sen jälkeen 20 minuuttia 80°C:ssa. Saadaan 4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinonin natriumsuola, joka alkyloidaan 80°C:ssa lisäämällä 30 ml 1,2-dibromietaania. Reaktio tapahtuu loppuun 2 tunnissa. Erottunut natriumbromidi erotetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Tämän jälkeen jäännös liuotetaan kloroformiin ja kloroformifaasi ravistellaan veden kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan.

Saanto: 5,2 g (70 % teoreettisesta)

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,8.

b) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

Liuokseen, joka sisältää 2,5 g (7,6 millimoolia) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-2-bromi-etaania 50 ml:ssa klooribentseeniä lisätään 1,5 g (7,6 millimoolia) 3,4-dimetoksifenyylietyyli-N-metyyliamiinia ja 3,0 g kaliumkarbonaattia, minkä jälkeen kuumennetaan refluksoiden 20 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä jäännös erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 100/1), pääjakeet haihdutetaan ja emäs saostetaan hydrokloridina.

Saanto: 1,8 g (49 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 204 - 205°C.

Esimerkki 2

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani

Valmistetaan esimerkin la mukaisesti saattamalla 4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinoni reagoimaan 1-bromi-3-klooripropaanin kanssa dimetyyliformamidissa.

R_f-arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,9.

b) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin lb mukaisesti saattamalla 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-klooripropaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenyylietyyli-N-metyyli-amiinin kanssa klooribentseenissä. Sulamispiste: 110 - 115°C

R_f-arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,45.

Esimerkki 3

1-/4-isopropyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-/4-isopropyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani

Valmistetaan esimerkin la mukaisesti saattamalla 4-isopropyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinoni reagoimaan 1-bromi-3-klooripropaanin kanssa dimetyyliformamidissa.

R_f-arvo (kloroformi/metanoli = 50/1): 0,5.

b) 1-/4-isopropyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 1b mukaisesti saattamalla 1-/4-isopropyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenylylietyyli-N-metyyli-amiinin kanssa klooribentseenissä.

Sulamispiste: 179 - 180°C.

Esimerkki 4

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(4-metoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 2b mukaisesti saattamalla 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani reagoimaan 4-metoksyfenylylietyyli-N-metyyli-amiinin kanssa klooribentseenissä. Sulamispiste: 210 - 212°C.

Esimerkki 5

1-/6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-/6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani

Valmistetaan esimerkin 1a mukaisesti saattamalla 6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinoni reagoimaan 1-bromi-3-kloori-propaanin kanssa dimetyyli-formamidissa.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,9.

b) 1-/6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 1b mukaisesti saattamalla 1-/6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenylylietyyli-N-metyyliamiinin kanssa klooribentseenissä.

Sulamispiste: 200°C.

63025

Esimerkki 6

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-bentsyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani

Valmistetaan esimerkin la mukaisesti saatamalla 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenyylietyyli-N-bentsyyliamiinin kanssa klooribentseenissä.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,9.

b) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Liuokseen, joka sisältää 2,6 g (4,4 millimoolia) 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-bentsyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaania 100 ml:ssa etanolia, lisätään 0,3 g palladium/hiiltä (10-prosenttista), minkä jälkeen siihen johdetaan 50°C:ssa ja 5 atmosfäärin paineessa 4 tuntia vetyä. Kun vedyn kulutus on lakannut, katalyytti erotetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan tyhjiössä. Vapaa emäs saadaan keltaisena öljynä.

Saanto: 1,8 g (82 % teoreettisesta)

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,4.

Esimerkki 7

1-/4-metyyli-6,7-etyleenidioksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-/4-metyyli-6,7-etyleenidioksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-klooripropaani

Valmistetaan esimerkin la mukaisesti saattamalla 4-metyyli-6,7-etyleenidioksi-1(2H)-ftalatsinoni reagoimaan 1-bromi-3-klooripropaanin kanssa dimetyyliformamidissa.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 19/1): 0,9.

63025

b) 1-/4-metyyli-6,7-etyleenidioksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani

Valmistetaan esimerkin 1b mukaisesti saattamalla 1-/4-metyyli-6,7-etyleenidioksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenylylietyyli-N-metyyli-amiinin kanssa klooribentseenissä. Keltainen öljy.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,7.

Esimerkki 8

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-metyleenidioksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani

Valmistetaan esimerkin 2b mukaisesti saattamalla 1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-klooripropaani reagoimaan 3,4-metyleenidioksi-fenylylietyyli-N-metyyliamiinin kanssa klooribentseenissä. Keltainen öljy.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,45.

Esimerkki 9

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenylyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

5,0 g (11,3 millimoolia) esimerkin 6b mukaisesti saatua yhdistettä kuumennetaan 1 tunti 100°C:ssa seoksessa, jossa on 1,38 g (30 millimoolia) muurahaishappoa ja 1,5 g (20 millimoolia) formaliinia. Reaktioliuoksen jäädyttämisen jälkeen se säädetään alkaliseksi lisäämällä 2n natriumhydroksidia, uutetaan kloroformilla ja kloroformifaasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 100/1), pääjakeet haihdutetaan ja emäs saostetaan eetteripitoisesta suolahaposta hydrokloridina.

Sulamispiste: 110 - 115°C.

63025

Esimerkki 10

1-(4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli)-3-/N-2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Liuokseen, joka sisältää 3,0 g (11,3 millimoolia) 4-metyyli-3-(6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli)-propionialdehydiä ja 2,0 g (11,3 millimoolia) 3,4-dimetoksi-fenyylietyyliamiinia 100 ml:ssa etanolia, lisätään 0,3 g palladium/hiiltä (10-prosenttista) ja siihen johdetaan 50°C:ssa ja 5 atmosfäärin paineessa 4 tunnin aikana vetyä. Kun vedyn kulutus on loppunut, katalyytti erotetaan suodattamalla ja liuos haihdutetaan tyhjössä.

Sitkeänviskoosinen keltainen öljy.

Sanato: 3,7 g (67 % teoreettisesta)

R_f-arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,4.

Esimerkki 11

1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksisfenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

a) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-bromi-etaani

Valmistetaan esimerkin 1a mukaisesti saattamalla 6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinoni reagoimaan 1,2-dibromi-etaanin kanssa dimetyyliformamidissa. Sitkeänviskoosinen öljy.

R_f-arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,85.

b) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 1b mukaisesti saattamalla 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-2-yyli)-2-bromi-etaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenyyli-N-metyyliamiinin kanssa klooribentseenissä.

Sulamispiste: 205 - 208°C.

Esimerkki 12

1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-kloori-propaani

Valmistetaan esimerkin 1a mukaisesti saattamalla 6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinoni reagoimaan 1-bromi-3-kloori-propaanin kanssa dimetyyli-formamidissa.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 19/1): 0,75.

b) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 1b mukaisesti saattamalla 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenyyli-N-metyyliamiinin kanssa klooribentseenissä.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,4.

Esimerkki 13

1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

a) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-bentsyyli-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani

Valmistetaan esimerkin 1a mukaisesti saattamalla 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-kloori-propaani reagoimaan 3,4-dimetoksi-fenyylietyyli-N-bentsyyliamiinin kanssa klooribentseenissä.

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,75.

b) 1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 6b mukaisesti poistamalla bentsyyliiryhmä
1-(6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-bentsyyli-(2-(3,4-

dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaanista palladium/hiilen (10-prosenttisen) läsnäollessa vedyllä.

Sulamispiste: 192 - 194°C

R_f -arvo (kloroformi/metanoli = 9/1): 0,45.

Esimerkki 14

1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

3,0 g (13,5 millimoolia) 1-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-3-amino-propaania ja 3,3 g (13,0 millimoolia) 2-metyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia liuotetaan 50 ml:aan jääetikkaa ja kuumennetaan 4 tuntia refluksoiden. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjöissä kuiviin, jäännöstä hierretään 2n natriumhydroksidin kanssa ja uutetaan kloroformilla. Kloroformifaasi ravistellaan kyllästetyn natriumkarbonaattiliuoksen ja veden kanssa, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 30/1). Hydrokloridi saadaan saostamalla asetonista eetteripitoisella suolahapolla ja hydrokloridi kiteytetään uudelleen aseton/metanolista.

Saanto: 3,9 g (61 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 215 - 217°C.

Esimerkki 15

1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-3-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/propaani-hydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti saattamalla 2-metyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-oni reagoimaan 1-/N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-3-amino-propaanin kanssa jääetikassa.

Sulamispiste: 243 - 245°C.

Esimerkki 16

1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

a) 1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-metyyli-amino-etaani

Valmistetaan esimerkin 14 mukaisesti N-metyyli-etyleenidiamiinista ja 2-metyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onista jäätikassa. Viskoosinen öljy.

Saanto: 53 % teoreettisesta.

b) 1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-3-yyli)-2-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-etaani-hydrokloridi

2,0 g (7,2 millimoolia) 1-(2-metyyli-6,7-dimetoksi-4(3H)-kinatsolinon-2-yyli)-2-metyyliamino-etaania, 1,4 g (7,0 millimoolia) 3,4-dimetoksi-fenyylietyyli-kloridia ja 3,0 g kaliumkarbonaattia kuumennetaan 48 tuntia refluksoiden klooribentseenissä hivenmäärän kanssa kaliumjodidia. Liuoksen jäähtyttyä se suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 50/1). Haihdutetut jakeet liuotetaan asetoniin ja hydrokloridi saostetaan lisäämällä eetteripitoista suolahappoa.

Saanto: 1,1 g (30 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 237 - 239°C.

Esimerkki 17

1-/4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinon-2-yyli/-3-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-propaani-hydrokloridi

Liuokseen, jossa on 3,0 g (13,0 millimoolia 4-metyyli-6,7-dimetoksi-1(2H)-ftalatsinonia 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 0,5 g natriumhydridiä ja liuosta lämmitetään sen jälkeen 30 minuuttia 80°C:ssa. Tämän jälkeen lisätään tipotain 8,5 g (35,2 millimoolia)

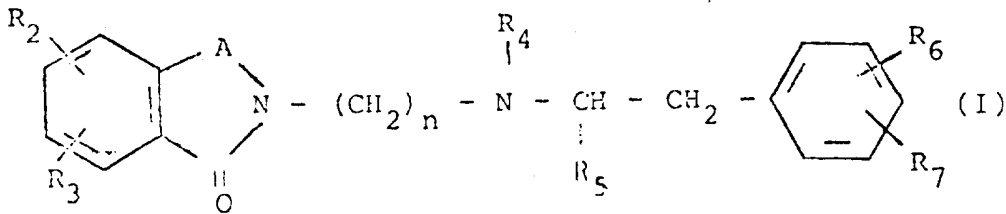
l-/N-metyyli-N-(2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyli)-amino/-3-bromi-propaania liuotettuna 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja liuosta kuumennetaan 8 tuntia 140°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan vedellä ja reaktioliuos uutetaan useita kertoja kloroformilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä (kloroformi/metanoli = 100/1). Haihdutetut pääjakeet liuotetaan asetoniin ja emäs saostetaan hydrokloridina.

Saanto: 0,6 g (10 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 110 - 115°C.

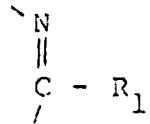
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa verenpainetta ja sydämen lyöntitaajuutta alentavia aryylialkyyliamiineja, joiden yleiskaava on

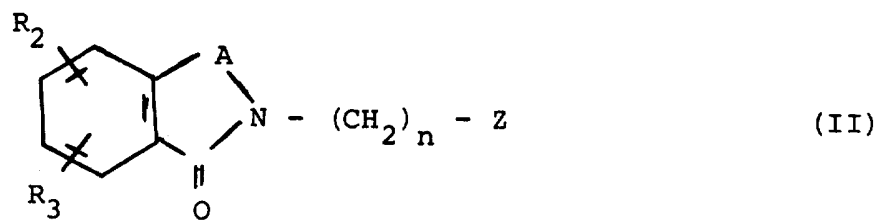


jossa

A on ryhmä, jonka kaava on

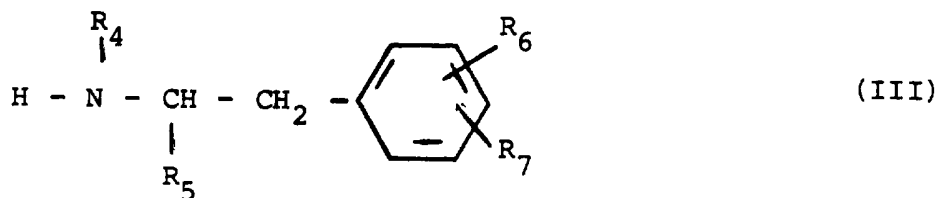


jossa R_1 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkyyli-ryhmä,
 R_2 ja R_3 tarkoittavat 1-3-hiiliatomista alkoksiryhmää tai yhdessä metyleenidioksi- tai etyleenidioksi-ryhmää,
 R_4 on vetyatomi, 1-3-hiiliatominen alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-ryhmä,
 R_5 on vetyatomi,
 R_6 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä,
 R_7 on 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä tai yhdessä ryhmän R_6 kanssa metyleenidioksi- tai etyleenidioksi-ryhmä, ja
 n on luku 2 tai 3, sekä niiden fysiologisesti sopivia happoaddi-
 tiosuoloja epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa,
 t u n n e t t u siitä, että
 a. yhdiste, jonka yleiskaava on



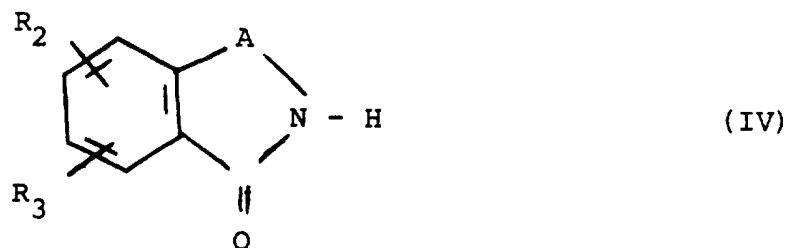
jossa

R_2 , R_3 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkyylisulfonyylioksi- tai aryyli-sulfonyylioksiryhmä, saatetaan reagoimaan fenyylietyyliamiinin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa

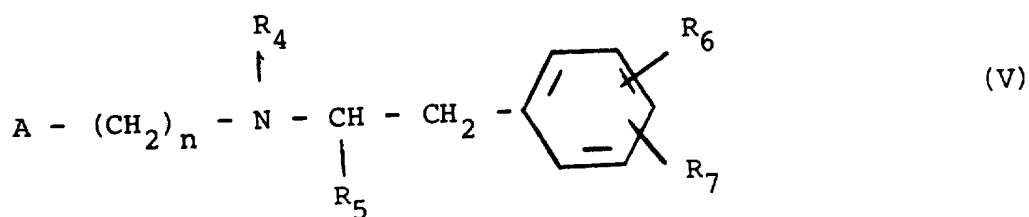
R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai b. yhdiste, jonka yleiskaava on



jossa

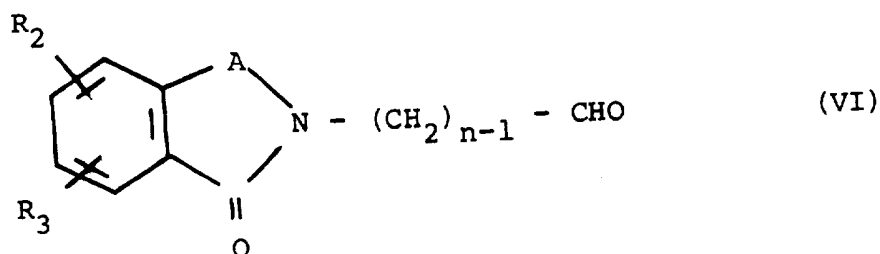
R_2 , R_3 ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alkyliamiinin kanssa, jonka yleiskaava on

63025



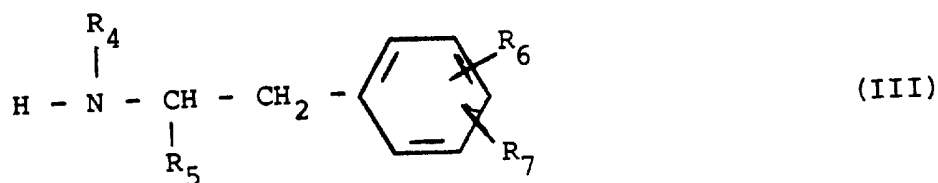
jossa

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkyylisulfonyylioksi- tai aryyli-sulfonyylioksi-ryhmä, tai c. aldehydi, jonka yleiskaava on



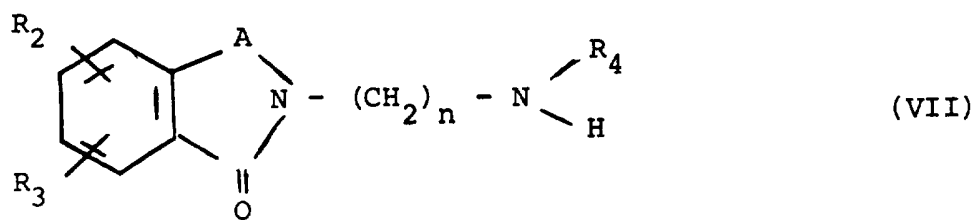
jossa

R_2 , R_3 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen asetaali saatetaan reagoimaan katalyyttisesti aktivoituneen vedyn läsnäollessa amiinin kanssa, jonka yleiskaava on



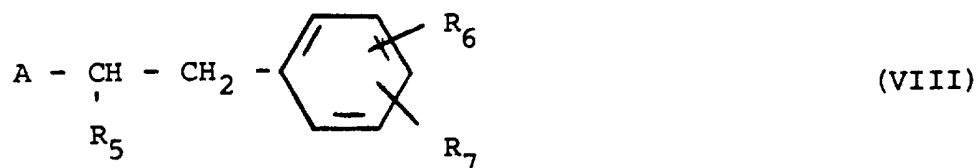
jossa

R_4 - R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai d. amiini, jonka yleiskaava on



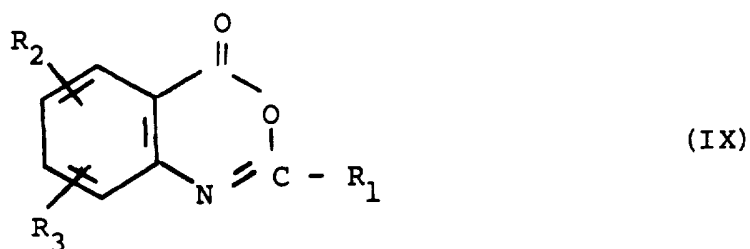
jossa

R_2 , R_3 , R_4 , A ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan aralkyyliyhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



jossa

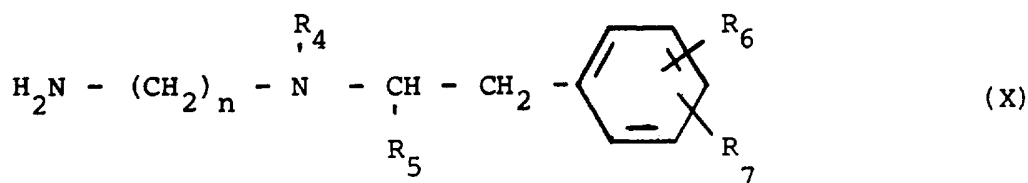
R_5 , R_6 ja R_7 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi, alkyylisulfonylioksi- tai aryyli-sulfonylioksi- tai aryyli-sulfonylioksi-ryhmä, tai e. yleiskaavan I mukaisen kinatsolinonin valmistamiseksi saatetaan bentsoksatsin-4-oni, jonka yleiskaava on



jossa

R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan alkyleeni-diamiinin kanssa, jonka yleiskaava on

63025



jossa

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa, mikäli menetelmillä a - e saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on bentsyyli-ryhmä, näistä poistetaan bentsyyli-ryhmä katalyyttisesti aktivoituneen vedyn avulla, ja/tai saadaan yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on vetyatomi, nämä alkyloidaan ja/tai saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste muunnetaan fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolaksi epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla.

2. Patenttivaatimuksen la mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa ja lämpötiloissa välillä -50 ja 250°C , parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

3. Patenttivaatimuksen lb ja ld mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa ja lämpötiloissa välillä 0 ja 150°C , parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

4. Patenttivaatimuksen la, lb, ld, 2 ja 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan happoa sitovan aineen ja/tai reaktiota jouduttavan aineen läsnäollessa.

5. Patenttivaatimuksen lc mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistävä aminointi suoritetaan liuottimessa ja lämpötiloissa välillä 0 ja 100°C , parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 20 ja 80°C .

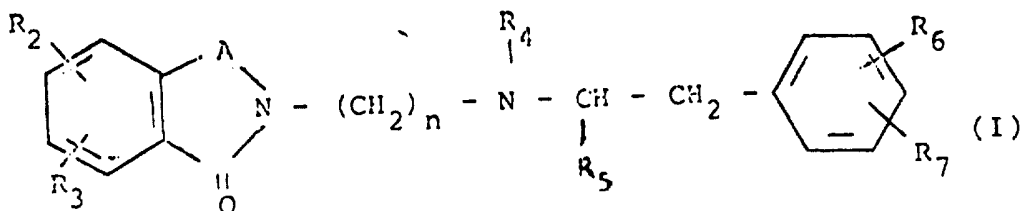
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pelkistäminen suoritetaan 5 atmosfäärin vetypaineessa ja palladium/hiilen läsnäollessa.

7. Patenttivaatimuksen le mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuottimessa, mahdollisesti happamen katalyytin läsnäollessa, ja lämpötiloissa välillä 50 ja 150°C, parhaiten kuitenkin käytetyn liuottimen kiehumislämpötilassa.

8. Patenttivaatimuksen le mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään alempaa alifaattista karboksyylihappoa, kuten jääetikkaa.

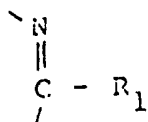
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya blodtrycket och hjärtats slagfrekvens sänkande aryl-alkylaminer med den allmänna formeln



där

A avser en grupp med formeln



där R_1 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, R_2 och R_3 avser en alkoxigrupp med 1-3 kolatomer eller tillsammans en metylendioxi- eller etylendioxi-grupp,

R_4 avser en väteatom, en alkylgrupp med 1-3 kolatomer eller en bensylgrupp,

R_5 avser en väteatom,

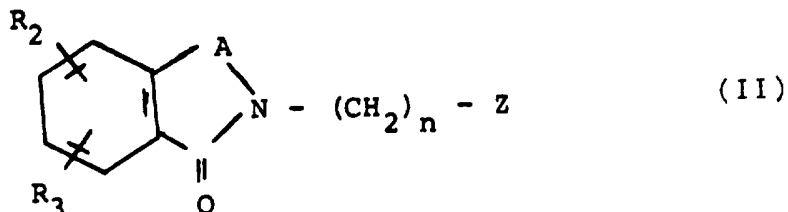
R_6 avser en väteatom eller en alkoxigrupp med 1-3 kolatomer,

R_7 avser en alkoxigrupp med 1-3 kolatomer eller tillsammans med gruppen R_6 en metylendioxi- eller etylendioxi-grupp, och

n avser talet 2 eller 3, samt deras fysiologiskt lämpliga syraadditionssalter med oorganiska eller organiska syror,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

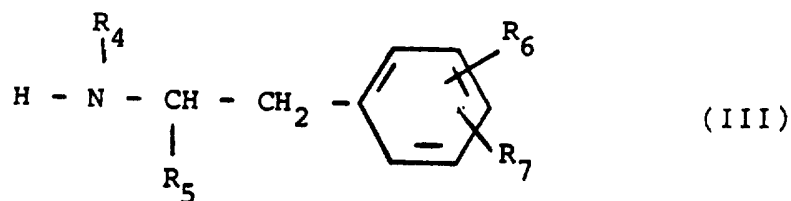
a. en förening med den allmänna formeln



där R_2 , R_3 , A och n avser detsamma som förut, och

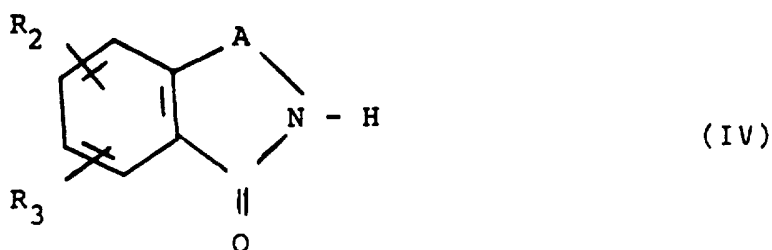
Z avser en grupp, som skall avlägsnas, såsom en klor-, brom- eller jodatomb, en alkyl-, sulfonyloxi- eller arylsulfonyloxi-grupp, bringas att reagera med fenyletylamin med den allmänna formeln

63025



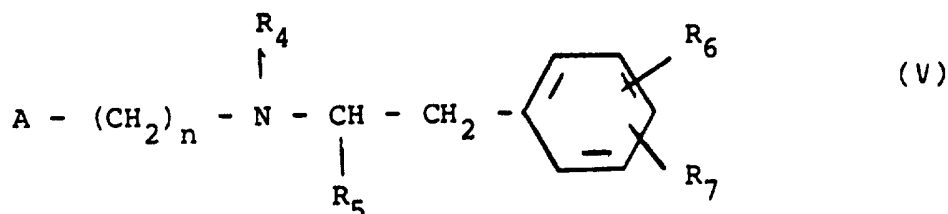
där

R_4 , R_5 , R_6 och R_7 avser detsamma som förut, eller
b. en förening med den allmänna formeln



där

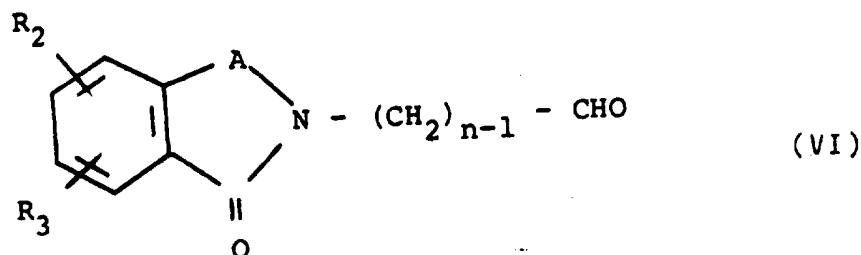
R_2 , R_3 och A avser detsamma som förut, bringas att reagera med
alkylamin med den allmänna formeln



där

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 och n avser detsamma som förut, och
Z avser en grupp, som skall avlägsnas, såsom en klor-, brom-
eller jodatom, en alkyl-, sulfonyloxi- eller arylsulfonyloxi-grupp,
eller

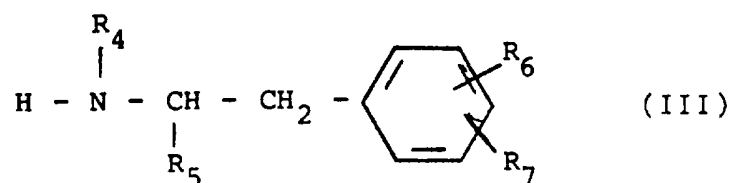
c. en aldehyd med den allmänna formeln



där

R_2 , R_3 , A och n avser detsamma som förut, eller dess acetal bringas
att reagera i närvaro av katalytiskt aktiverad väte med amin
med den allmänna formeln

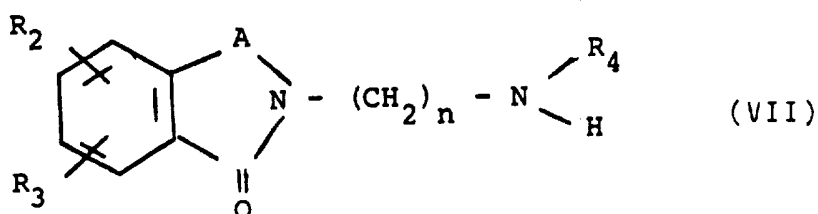
63025



där

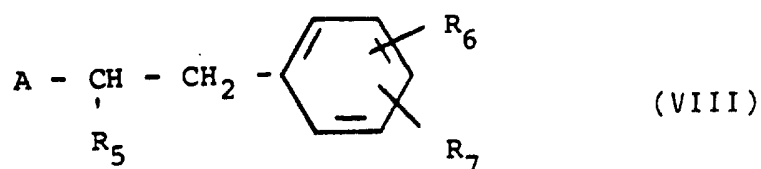
$\text{R}_4 - \text{R}_7$ avser detsamma som förut, eller

d. en amin med den allmänna formeln



där

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{A}$ och n avser detsamma som förut, bringas att reagera med aralkylförening med den allmänna formeln

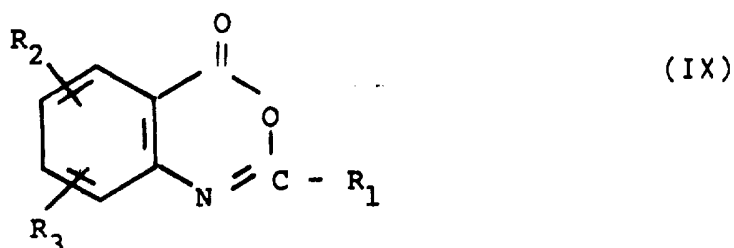


där

$\text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$ och n avser detsamma som förut, och

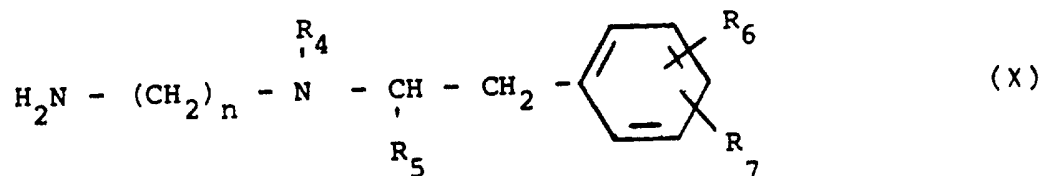
Z avser en grupp, som skall avlägsnas, såsom en klor-, brom- eller jodatomb, en alkyl-, sulfonyloxi- eller arylsulfonyloxi-grupp, eller

e. för framställning av kinazolinonen enligt den allmänna formeln I bensoxazin-4-jon med den allmänna formeln



där

R_1 , R_2 och R_3 avser detsamma som förut, bringas att reagera med alkylendiamin med den allmänna formeln



där

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 och n avser detsamma som förut, och vid behov, om med förfaranden a-e erhålles en förening enligt den allmänna formeln I, där R_4 avser en bensylgrupp, från denna avlägsnas bensylgruppen med katalytiskt aktiverat väte, och/eller erhålles en förening med den allmänna formeln I, där R_4 avser en väteatom, denna alkyleras och/eller den erhållna föreningen med den allmänna formeln I omvandlas till fysiologiskt lämpligt syraadditionssalt med oorganisk eller organisk syra.

2. Förfarande enligt patentkravet la, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i ett lösningsmedel och vid temperaturer mellan -50°C och 250°C , dock bäst vid det använda lösningsmedlets kokpunkt.

3. Förfarande enligt patentkravet lb och ld, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i ett lösningsmedel och vid temperaturer mellan 0°C och 150°C , dock bäst vid det använda lösningsmedlets kokpunkt.

4. Förfarande enligt patentkraven la, lb, ld, 2 och 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i närvaro av ett syrabindande ämne och/eller ett reaktionen påskyndande ämne.

5. Förfarande enligt patentkravet lc, k ä n n e t e c k n a t därav, att reducerande aminering utförs i ett lösningsmedel och vid temperaturer mellan 0°C och 100°C , dock bäst vid temperaturer mellan 20°C och 80°C .

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att reduceringen utförs vid ett vätetryck av 5 at och i närvaro av palladium/kol.

7. Förfarande enligt patentkravet 1e, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i ett lösningsmedel, möjligt i närvaro av en sur katalyt och vid temperaturer mellan 50^o och 150^oC, dock bäst vid lösningsmedlets kokpunkt.

8. Förfarande enligt patentkravet 1e, k ä n n e t e c k n a t därav, att som lösningsmedel används en lägre alifatisk karboxylsyra, såsom isättika.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 829 420, 3 748 327 (C 07 a 51/48).