



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **148684 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3670/77

(22) Indleveringsdag: 17 aug 1977

(41) Alm. tilgængelig: 02 mar 1978

(44) Fremlagt: 02 sep 1985

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 01 sep 1976 DE 2639291

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 237/32**

C 07 D 239/88

C 07 D 405/12

C 07 D 491/04

(71) Ansøger: **DR. KARL *THOMAE GMBH; D 7950 Biberach an der Riss, DE.**

(72) Opfinder: **Wolfgang *Eberlein; DE, Volkhard *Austel; DE, Joachim *Helder; DE, Juergen *Daemmgen;**

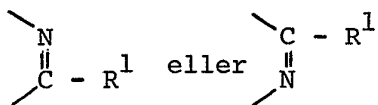
DE, Rudolf *Kadatz; DE, Christian *Lillie; AT, Walter *Kobinger; AT.

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
aryl-alkylaminer**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte aryl-alkylaminer med den almene formel I (se krav 1) eller deres fysiologisk fordragelige salte med uorganiske og organiske syrer, idet disse besidder værdifulde farmakologiske egenskaber, særlig hjertefrekvenssænkende og blodtryks-sænkende virkninger.

I den ovenfor nævnte formel I betegner A en gruppe med formelen



idet R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer,

R^2 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,
 R^3 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer eller sammen med R^2
 en methylendioxy- eller ethylendioxygruppe,
 R^4 og R^5 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogenato-
 mer eller alkylgrupper med 1-3 carbonatomer, eller R^4 betegner også
 en benzylgruppe,
 R^6 betegner et hydrogenatom eller en alkoxygruppe med 1-3 carbonato-
 mer,
 R^7 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer eller sammen med R^6
 en methylendioxy- eller ethylendioxygruppe, og
 n betegner tallet 2 eller 3.

For de ovenfor nævnte betydninger for definitionen af grupper-
 ne R^1 til R^7 kommer især for R^1 , R^4 og/eller R^5 hydrogenatomet, methyl-,
 ethyl-, propyl- eller isopropylgruppen i betragtning, og for R^4 også
 benzylgruppen i betragtning, for R^2 , R^3 , R^6 og/eller R^7 kommer især
 methoxy-, ethoxy-, propoxy- eller isopropoxygruppen i betragtning, og
 for R^6 også hydrogenatomet, og/eller for R^2 sammen med R^3 og/eller
 R^6 sammen med R^7 , også methylendioxy- eller ethylendioxygruppen i
 betragtning.

Særlig foretrukne forbindelser med den almene formel I er dog
 sådanne, hvori R^1 betegner et hydrogenatom, en methyl- eller isopro-
 pylgruppe,
 R^2 og R^3 hver en methoxy i 6- og 7-stillingen eller sammen en methy-
 lendioxy- eller ethylendioxygruppe,
 R^4 et hydrogenatom eller en methylgruppe,
 R^5 et hydrogenatom,
 R^6 et hydrogenatom eller en methoxygruppe i 3-stillingen,
 R^7 en methoxygruppe i 4-stillingen eller sammen med R^6 en methylen-
 dioxy- eller ethylendioxygruppe og
 n tallet 2 eller 3.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i
 krav 1's kendetegnende del angivne.

Forbindelser med den ovenfor nævnte almene formel I fremstil-
 les således ifølge opfindelsen ved følgende fremgangsmåder:

a) Omsætning af en forbindelse med den almene formel II (se krav
 1a), hvori R^2 , R^3 , A og n betegner det allerede definerede, og Z
 betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- eller
 iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe, med en
 phenylethylamin med den almene formel III (se krav 1a), hvori R^4 ,
 R^5 , R^6 og R^7 betegner det allerede definerede.

Omsætningen foretages eventuelt i et opløsningsmiddel, f.eks.
 i ether, tetrahydrofuran, methylformamid, dimethylformamid, dimethyl-

sulfoxid, chlorbenzen eller benzen og hensigtsmæssigt afhængig af gruppen Z's reaktionsevne ved temperaturer mellem -50 og 250°C , fortrinsvis dog ved det anvendte opløsningsmiddels kogepunkts temperatur. Tilstedeværelsen af et syrebindende middel, som f.eks. et alkoholat, et alkalihydroxid, et alkalicarbonat som kaliumcarbonat eller en tertiær organisk base som triethylamin eller pyridin eller en reaktionsfremskynder, som f.eks. kaliumiodid, er fordelagtig.

b) Omsætning af en forbindelse med den almene formel IV (se krav 1b), hvori R^2 , R^3 og A betegner det allerede definerede, med en alkylamin med den almene formel V (se krav 1b), hvori R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og n betegner det allerede definerede, og Z betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- eller iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe.

Omsætningen gennemføres eventuelt i et opløsningsmiddel, f.eks. i acetone, dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller chlorbenzen og hensigtsmæssigt afhængig af gruppen Z's reaktionsdygtighed ved temperaturer mellem 0 og 150°C , fortrinsvis ved det anvendte opløsningsmiddels kogepunktstemperatur. Nærværelsen af et syrebindende middel, som f.eks. et alkoholat, et alkalihydroxid, et alkalicarbonat som kaliumcarbonat, et alkaliamid eller en tertiær organisk base som triethylamin eller pyridin eller en reaktionsfremskynder, som f.eks. kaliumiodid, er fordelagtig.

c) Omsætning af et aldehyd med den almene formel VI (se krav 1c), hvori R^2 , R^3 , A og n betegner det allerede definerede eller dets acetal, med en amin med den almene formel III (se krav 1c), hvori R^4 - R^7 betegner det allerede definerede, i nærværelse af katalytisk aktiveret hydrogen.

Den reduktive aminering foretages i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, f.eks. med hydrogen i nærværelse af palladium/carbon ved et hydrogentryk på 5 atmosfærer i et opløsningsmiddel som methanol, ethanol eller dioxan og ved temperaturer mellem 0 og 100°C , fortrinsvis dog ved temperaturer mellem 20 og 80°C .

d) Omsætning af en amin med den almene formel VII (se krav 1d), hvori R^2 , R^3 , R^4 , A og n betegner det ovenfor definerede, med en aralkylforbindelse med den almene formel VIII (se krav 1d), hvori R^5 , R^6 og R^7 betegner det allerede definerede, og Z betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- eller iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe.

Omsætningen gennemføres eventuelt i et opløsningsmiddel, f.eks. i acetone, methylenchlorid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid

eller chlorbenzen og hensigtsmæssigt afhængig af gruppen Z's reaktionsdygtighed ved temperaturer mellem 0 og 150°C, fortrinsvis ved det anvendte opløsningsmiddels kogepunktstemperatur. Nærværelsen af et syrebindende middel, som f.eks. et alkoholat, et alkalihydroxid, et alkalicarbonat som kaliumcarbonat eller en tertiær organisk base som triethylamin eller pyridin eller en reaktionsfremskynder, som f. eks. kaliumiodid, er fordelagtig.

e) Omsætning af en benzoxazin-4-on med den almene formel IX (se krav le), hvori R^1 , R^2 og R^3 betegner det allerede definerede, med en alkyldiamin med den almene formel X (se krav le), hvori R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og n betegner det allerede definerede.

Omsætningen gennemføres hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel som benzen, dioxan, en lavere alifatisk carboxylsyre som iseddike eller dimethylformamid, eventuelt i nærværelse af en sur katalysator ved temperaturer mellem 50 og 150°C, fortrinsvis ved det anvendte opløsningsmiddels kogepunktstemperatur. Omsætningen kan dog også gennemføres uden opløsningsmiddel. Reaktionen udføres fortrinsvis dog i iseddike.

Dersom man ved fremgangsmåderne a) til e) får en forbindelse med den almene formel I, hvori R^4 betegner en benzylgruppe, så kan denne afbenzyleres, eller dersom man får en forbindelse med den almene formel I, hvori R^4 betegner et hydrogenatom, så kan denne ved hjælp af alkylering overføres til en tilsvarende forbindelse med den almene formel I.

Fjernelsen af benzylgruppen foretages fortrinsvis ved hjælp af katalytisk hydrogenering, f.eks. med hydrogen, i nærværelse af en katalysator som palladium/carbon i et opløsningsmiddel som ethanol eller eddikeester, fortrinsvis ved temperaturer mellem 25 og 75°C og ved et hydrogentryk på 1-7 atmosfærer.

Alkyleringen gennemføres med et alkyleringsmiddel som et alkylhalogenid eller dialkylsulfat, f.eks. metyliodid, ethyliodid, isopropylbromid eller dimethylsulfat i et opløsningsmiddel som f.eks. acetone, dimethylformamid eller dioxan, eventuelt i nærværelse af en uorganisk eller tertiær organisk base ved temperaturer mellem 0 og 50°C. Methyleringen kan dog også gennemføres ved omsætning mellem formaldehyd/myresyre, fortrinsvis ved denne blandings kogepunktstemperatur.

Yderligere kan de opnåede forbindelser med den almene formel I overføres til deres fysiologisk fordragelige salte med uorganiske

eller organiske syrer. Som syrer har f.eks. saltsyre, phosphorsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, mælkesyre, vinsyre og maleinsyre vist sig egnede.

De som udgangsstoffer anvendte forbindelser med den almene formel II-X kan fremstilles på i og for sig kendte måder (se eksempler) eller kendes fra litteraturen.

Som allerede nævnt udviser de ved den omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser med den almene formel I og deres syreadditionssalte værdifulde farmakologiske egenskaber, nemlig udover en mild blodtrykssænkende virkning især en selektiv hjertefrekvenssænkende virkning.

F.eks. undersøgte følgende forbindelser for deres biologiske egenskaber:

- A = 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid,
 B = 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid,
 C = 1-[4-Isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydroxychlorid,
 D = 1-[6,7-Dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid,
 og
 E = 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.
 F = 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

De forbindelser, hvis virkning på hjertefrekvensen skulle undersøges, blev givet pr. dosis til 2 til 5 katte eller hunde af begge køn. Den gennemsnitlige vægt af kattene androg 2,5 til 3,5 kg og for hundene 18 til 28 kg. Til dette formål narkotiseredes med Nembutal (30 mg/kg i.p.) og chloralose-urethan (40 mg/ml chloralose + 200 mg/ml urethan efter behov). De forbindelser, der skulle undersøges, injiceredes i vandig opløsning i Vene saphena eller Duodenum.

Hjertefrekvensen registreredes før og efter indgift af forbindelsen ved hjælp af en Grass-tachograf ud fra elektrokardiogrammet (brystvægsafledning) på en Grass-polygraf.

De nedenfor stående tabeller angiver de fundne værdier:

Forsøg med katte:

Forbindelse	Dosis mg/kg	Hjertefrekvenssænkning l/minut	Virkningstid minutter
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

Forsøg med hunde:

Forbindelse	Dosis mg/kg	Hjertefrekvenssænkning l/minut	Virkningstid minutter
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

Sammenfattende kan fastslås, at alle anvendte doser af de forbindelser, der skulle undersøges, blev fundet uden toksiske bivirkninger. LD₅₀ for forbindelse A androg f.eks. på mus 63 mg/kg i.v. inden for en iagttagelsestid på 14 dage.

Forbindelserne med den almene formel I egner sig derfor til behandling af pectanginøse ulemper, især til behandling af kronisk coronarinsufficiens, og kan derfor indarbejdes ved deres farmaceutiske anvendelse eventuelt i kombination med andre virksomme forbindelser til sædvanlige galeniske tilberedningsformer, som tabletter, drageer, pulvere, suspensioner, opløsninger eller suppositorier. Enkelt-dosis andrager til dette formålstjenligt 50-250 mg.

De følgende eksempler forklarer opfindelsen nærmere:

Eksempel 1

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

a) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-2-bromethan.

Til en opløsning af 5,0 g (22,7 mmol) 4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon i 50 ml dimethylformamid sætter man 1,2 g natriumhydrid (50%'s dispersion i olie) og opvarmer herefter ved 80°C i 20 minutter. Herved får man natriumsaltet af 4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon, der alkyleres ved tilsætning af 30 ml 1,2-dibromethan ved 80°C. Efter 2 timers forløb er reaktionen slut. Man frafiltrerer det udskilte natriumbromid og inddamper i vakuum til tørhed. Herefter opløses resten i chloroform, og chloroformfasen udrystes med vand, tørres med natriumsulfat og inddampes.

Udbytte: 5,2 g (70% af det teoretiske udbytte).

R_f-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,8.

b) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

En opløsning af 2,5 g (7,6 mmol) 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-2-bromethan i 50 ml chlorbenzen opvarmes efter tilsætning af 1,5 g (7,6 mmol) 3,4-dimethoxyphenylethy-N-methylamin og 3,0 g kaliumcarbonat med tilbagesvalings i 20 timer. Efter afkøling frafiltreres den faste rest, og filtratet inddampes. Man chromatograferer resten på kiselgel (chloroform/methanol = 100/1), inddamper hovedfraktionen og fælder basen som hydrochlorid.

Udbytte: 1,8 g (49% af det teoretiske udbytte).

Smeltepunkt: 204-205°C.

Eksempel 2

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon med 1-brom-3-chlorpropan i dimethylformamid.

R_f-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,9.

8

b) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

Smeltepunkt: 110-115°C.

R_f-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,45.

Eksempel 3

1-[4-Isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-[4-Isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 4-isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon med 1-brom-3-chlorpropan i dimethylformamid.

R_f-værdi (chloroform/methanol = 50/1): 0,5.

b) 1-[4-Isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-[4-isopropyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

Smeltepunkt: 179-180°C.

Eksempel 4

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 2b ved omsætning af 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 4-methoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

Smeltepunkt: 210-212°C.

Eksempel 5

1-[6,7-Dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-[6,7-Dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon med 1-brom-3-chlorpropan i dimethylformamid.

R_f-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,9.

b) 1-[6,7-Dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-[6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

Smeltepunkt: 200°C.

Eksempel 6

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-benzyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-benzylamin i chlorbenzen.

R_F-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,9.

b) 1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

I en opløsning af 2,6 g (4,4 mmol) 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-benzyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propan i 100 ml ethanol tilledes efter tilsætning af 0,3 g palladium/carbon (10%) ved en temperatur på 50°C og 5 atmosfærers tryk i løbet af 4 timer hydrogen. Efter at hydrogenoptagelsen er afsluttet, frafiltreres katalysatoren, og opløsningen inddampes i vakuum. Man får den frie base som en gul olie.

Udbytte: 1,8 g (82% af det teoretiske udbytte).

R_F-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,4.

Eksempel 7

1-[4-Methyl-6,7-ethylendioxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-[4-Methyl-6,7-ethylendioxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 4-methyl-6,7-ethylendioxy-1(2H)-phthalazinon med 1-brom-3-chlorpropan i dime-thylformamid.

R_F-værdi (chloroform/methanol = 19/1): 0,9.

b) 1-[4-Methyl-6,7-ethyldioxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)amino]-propan.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-[4-methyl-6,7-ethyldioxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen. Gul olie.

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,7.

Eksempel 8

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-methyldioxyphenyl)-ethyl)-amino]-propan.

Fremstillet analogt med eksempel 2b ved omsætning af 1-[4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-chlorpropan med 3,4-methyldioxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen. Gul olie.

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,45.

Eksempel 9

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

5,0 g (11,3 mmol) af den i eksempel 6b opnåede forbindelse opvarmes i en blanding af 1,38 g (30 mmol) myresyre og 1,5 g (20 mmol) formalin ved 100°C 1 time. Efter afkøling indstilles reaktionsopløsningen til alkalisk reaktion ved tilsætning af 2 N natronlud, ekstraheres med chloroform, og chloroformfasen vaskes med vand, tørres og indampes i vakuum. Man chromatograferer resten på kiselgel (chloroform/methanol = 100/1), inddamper hovedfraktionen og fælder basen med etherisk saltsyre som hydrochlorid.

Smeltepunkt: 110-113°C.

Eksempel 10

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

I en opløsning af 3,0 g (11,3 mmol) 4-methyl-3-(6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl)-propionaldehyd og 2,0 g (11,3 mmol) 3,4-dimethoxyphenylethylamin i 100 ml ethanol tilledes efter tilsætning af 0,3 g palladium/carbon (10%) ved en temperatur på 50°C og med 5 atmosfærers tryk hydrogen i 4 timer. Efter at hydrogenoptagelsen er afsluttet, frafiltreres katalysatoren, og opløsningen indampes i vakuum.

Sejgviskos gul olie.

Udbytte: 3,7 g (67% af det teoretiske udbytte).

11

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,4.

Eksempel 11

1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

a) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-bromethan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon med 1,2-dibromethan i dimethylformamid. Sejgviskos olie.

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,85.

b) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-(6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-bromethan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

Smeltepunkt: 205-208°C.

Eksempel 12

1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-methyl-N-3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-chlorpropan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon med 1-brom-3-chlorpropan i dimethylformamid.

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,75.

b) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 1b ved omsætning af 1-(6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxyphenylethyl-N-methylamin i chlorbenzen.

R_f -værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,4.

Eksempel 13

1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

a) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-benzyl-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propan.

Fremstillet analogt med eksempel 1a ved omsætning af 1-(6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-chlorpropan med 3,4-dimethoxy-

12

phenylethyl-N-benzylamin i chlorbenzen.

R_F-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,75.

b) 1-(6,7-Dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 6b ved afbenzylering af 1-(6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-benzyl-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propan i nærværelse af palladium/carbon (10%) med hydrogen.

Smeltepunkt: 192-194°C.

R_F-værdi (chloroform/methanol = 9/1): 0,45.

Eksempel 14

1-(2-Methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

3,0 g (13,5 mmol) 1-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-3-aminopropan og 3,3 g (13,0 mmol) 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on opløses i 50 ml iseddike, hvorefter man opvarmer i 4 timer med tilbagesvaling. Herefter inddamper man i vakuum, digererer resten i 2 N natronlud og ekstraherer med chloroform. Chloroformfasen udrykkes med mættet natriumcarbonatopløsning og vand, tørres med natriumsulfat og inddampes. Råproduktet renses ved chromatografi på kiselgel (chloroform/methanol = 30/1). Udfældning fra acetone med etherisk saltsyre giver hydrochloridet, som omkrystalliseres med acetone/methanol.

Udbytte: 3,9 g (61% af det teoretiske udbytte).

Smeltepunkt: 215-217°C.

Eksempel 15

1-(2-Methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-3-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-propanhydrochlorid.

Fremstillet analogt med eksempel 14 ved omsætning af 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on med 1-[N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-3-aminopropan i iseddike.

Smeltepunkt: 243-245°C.

Eksempel 16

1-(2-Methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

a) 1-(2-Methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-methylaminoethan.

Fremstillet analogt med eksempel 14 ud fra N-methylethyldiamin og 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on i iseddike. Viskos olie.

Udbytte: 53% af det teoretiske udbytte.

b) 1-(2-Methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-ethanhydrochlorid.

2,0 g (7,2 mmol) 1-(2-methyl-6,7-dimethoxy-4(3H)-quinazolinon-3-yl)-2-methylaminoethan, 1,4 g (7,0 mmol) 3,4-dimethoxyphenylethylchlorid og 3,0 g kaliumcarbonat opvarmes i 48 timer i chlorbenzen med et spor af kaliumiodid under tilbagesvaling. Efter afkøling filtrerer man opløsningen og inddamper filtratet i vakuum til tørhed. Råproduktet renses ved chromatografi på kiselgel (chloroform/methanol = 50/1). Man opløser de inddampede fraktioner i acetone, og derefter udfælder man ved tilsætning af etherisk saltsyre hydrochloridet.

Udbytte: 1,1 g (30% af det teoretiske udbytte).

Smeltepunkt: 237-239°C.

Eksempel 17

1-[4-Methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon-2-yl]-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]propanhydrochlorid.

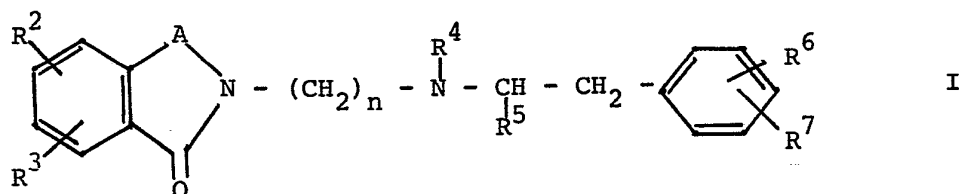
En opløsning af 3,0 g (13,0 mmol) 4-methyl-6,7-dimethoxy-1(2H)-phthalazinon i 100 ml dimethylformamid tilsættes 0,5 g natriumhydrid og opvarmes derefter ved 80°C i 30 minutter. Herefter tilsætter man dråbevis 8,5 g (35,2 mmol) 1-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino]-3-brompropan opløst i 100 ml dimethylformamid og opvarmer opløsningen i 8 timer ved 140°C. Efter afkøling fortynder man med vand og ekstraherer reaktionsopløsningen flere gange med chloroform. Den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed i vakuum. Resten chromatograferes på kiselgel (chloroform/methanol = 100/1). Man opløser den inddampede hovedfraktion i acetone og fælder basen som hydrochlorid.

Udbytte: 0,6 g (10% af den teoretiske værdi).

Smeltepunkt: 110-115°C.

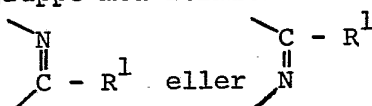
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af aryl-alkylaminer med den almene formel



hvor

A betegner en gruppe med formelen



idet R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer,

R^2 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,

R^3 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer eller sammen med R^2 en methylenedioxy- eller ethylenedioxygruppe,

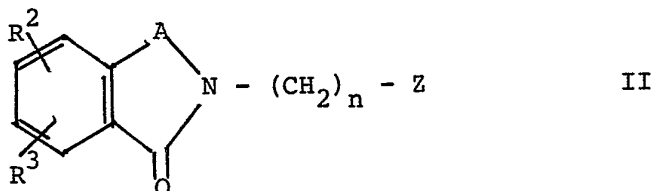
R^4 og R^5 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogenatomer eller alkylgrupper med 1-3 carbonatomer, eller R^4 betegner også en benzylgruppe,

R^6 betegner et hydrogenatom eller en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,

R^7 betegner en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer eller sammen med R^6 en methylenedioxy- eller ethylenedioxygruppe, og

n betegner tallet 2 eller 3, eller deres fysiologisk fordragelige syreadditionssalte med uorganiske eller organiske syrer, kendet ved, at man

a. omsætter en forbindelse med den almene formel

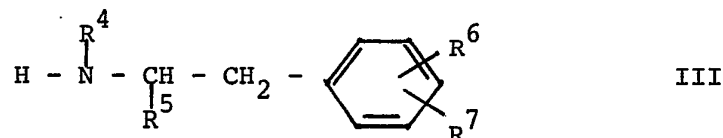


hvor

R^2 , R^3 , A og n betegner det allerede definerede og

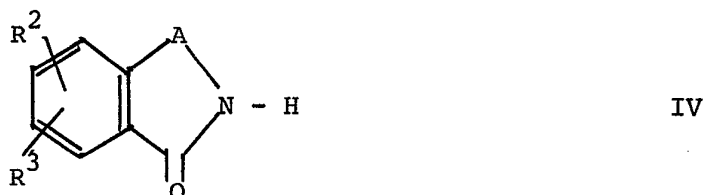
Z betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- el-

ler iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe, med en phenylethylamin med den almene formel



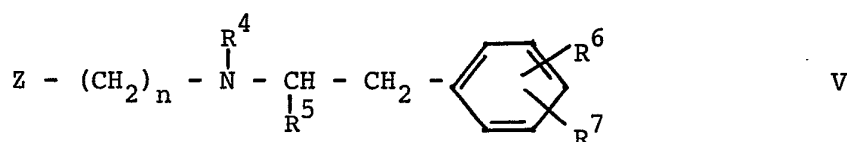
hvor

R^4 , R^5 , R^6 og R^7 betegner det allerede definerede, eller b. omsætter en forbindelse med den almene formel



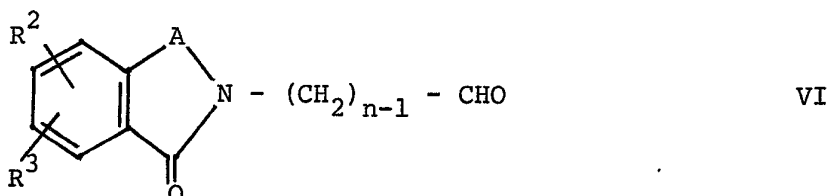
hvor

R^2 , R^3 og A betegner det allerede definerede, med en alkylamin med den almene formel



hvor

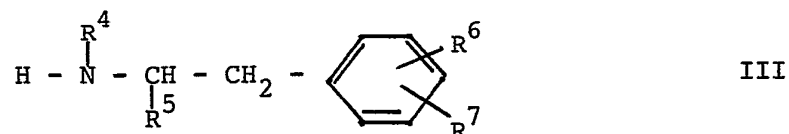
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og n betegner det allerede definerede, og Z betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- eller iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe, eller c. omsætter et aldehyd med den almene formel



hvor

R^2 , R^3 , A og n betegner det allerede definerede, eller acetalen heraf med en amin med den almene formel

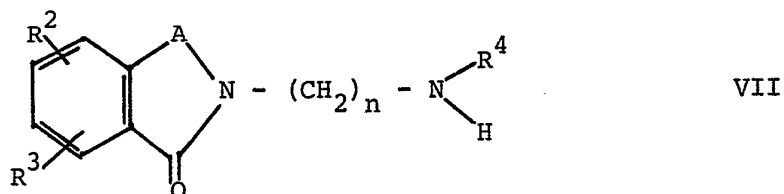
16



hvor

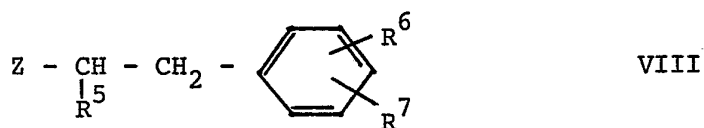
R^4 til R^7 betegner det allerede definerede, i nærværelse af katalytisk aktiveret hydrogen eller

d. omsætter en amin med den almene formel



hvor

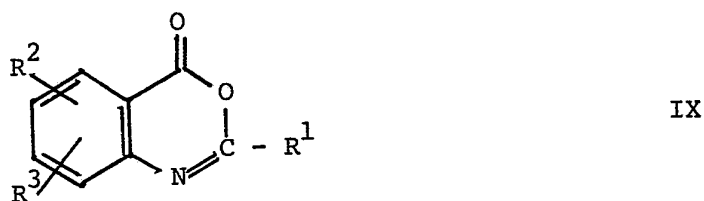
R^2 , R^3 , R^4 , A og n betegner det allerede definerede, med en aralkylforbindelse med den almene formel



hvor

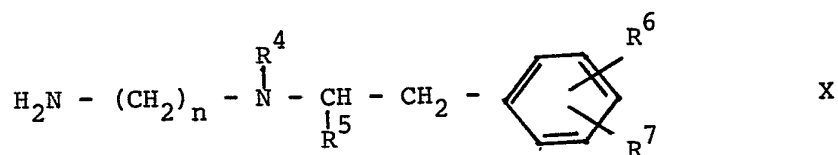
R^5 , R^6 og R^7 betegner det allerede definerede, og

Z betegner en fraspaltelig gruppe valgt blandt et chlor-, brom- eller iodatom, en alkylsulfonyloxy- eller arylsulfonyloxygruppe, eller e. til fremstilling af en quinazolin med den almene formel I omsætter en benzoxazin-4-on med den almene formel



hvor

R^1 , R^2 og R^3 betegner det allerede definerede, med en alkylendiamin med den almene formel



hvor

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 og n betegner det allerede definerede, og at man, dersom man ved fremgangsmåderne a til e får en forbindelse med den almene formel I, hvori R^4 betegner en benzylgruppe, om ønsket afbenzylerer denne ved hjælp af katalytisk aktiveret hydrogen, og/eller dersom man får en forbindelse med den almene formel I, hvori R^4 betegner et hydrogenatom, om ønsket alkylerer denne, og/eller at man om ønsket overfører en opnået forbindelse med den almene formel I i et fysiologisk fordrageligt syreadditionssalt med en uorganisk eller organisk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1a, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsningsmiddel og ved temperaturer mellem -50 og 250°C , fortrinsvis ved det anvendte opløsningsmid-
dels kogepunktstemperatur.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1b eller 1d, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsningsmiddel og ved temperaturer mellem 0 og 150°C , fortrinsvis dog ved det anvendte opløsningsmid-
dels kogepunktstemperatur.

4. Fremgangsmåde ifølge et eller flere af kravene 1a, 1b, 1d, 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i nærværelse af et syrebindende middel og/eller en reaktionsfremskyn-
der.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1c, k e n d e t e g n e t ved, at den reductive aminering gennemføres i et opløsningsmiddel og ved temperaturer mellem 0 og 100°C , fortrinsvis ved temperaturer mellem 20 og 80°C .

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen gennemføres ved et hydrogentryk på 5 atmosfærer og i nærværelse af palladium/carbon.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1e, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et opløsningsmiddel eventuelt i nærværelse af en sur katalysator og ved temperaturer mellem 50 og 150°C , fortrinsvis dog ved det anvendte opløsningsmid-
dels kogepunktstemperaturer.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1e, k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel ved omsætningen anvendes en lavere alifatisk carboxylsyre som iseddike.

Fremdragne publikationer:
