

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801506 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801506

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.05.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.05.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.11.1980**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.05.1979 FR 7911706

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhône- Poulenc Industries, 22, Avenue Montaigne, 75008 Paris, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Farge, Daniel, France, RANSKA, (FR)

2 •Jossin, Alain, France, RANSKA, (FR)

3 •Ponsinet, Gerard, France, RANSKA, (FR)

4 •Reisdorf, Daniel, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

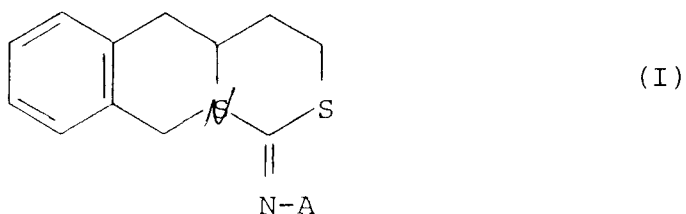
Uusia isokinoliinjohdannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät yhdistelmät.

Nya isokinolinderivat, deras framställning och dessa innehållande för eningar.

Rhone-Poulenc Industries; 22 Avenue Montaigne, 75360 Pariisi
Cedex 08, Ranska

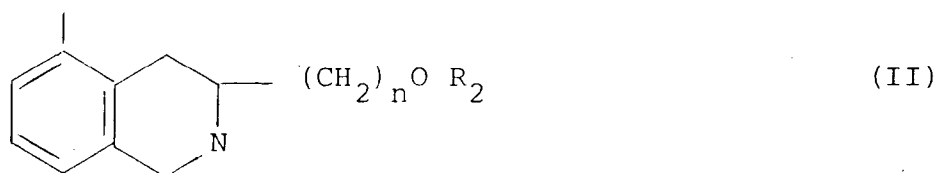
Uusia isokinoliinijohdannaisia, niiden valmistus ja niitä sisältävät yhdistelmät - Nya isokinolinderivat, deras framställning och dessa innehållande föreningar

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet isokinoliinijohdannaiset, joilla on yleinen kaava:



sekä niiden happoadditiosuolat, niiden valmistus ja niitä sisältävät yhdistelmät.

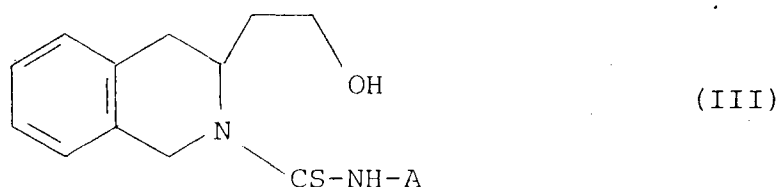
Yleisessä kaavassa (I) symboli A tarkoittaa 3-alkyylioksiaalkyyli-5-isokinolyyli-radikaalia, jolla on yleinen kaava:



jossa R_2 on 1-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai radikaali ja n on yhtä kuin 1 tai 2.

Keksinnön mukaiset ~~tuotteet~~ ^{yhdisteet} voivat olla (R)- tai (S)-muodossa tai näiden seoksina.

Keksinnön mukaisesti yleisen kaavan (I) mukaiset ~~tuotteet~~ ^{yhdisteet} voidaan valmistaa syklisoimalla 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, jolla on yleinen kaava:



jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä.

Syklisointi voidaan suorittaa joko suoraan kuumentamalla happamissa olosuhteissa, jolloin toimenpide tapahtuu $90-100^\circ\text{C}$:ssa jonkin mineraalihapon esimerkiksi kloorivetyhapon vesiliuoksessa, tai sitten reaktiolla metaanisulfonyylikloridin tai tosyylidikloridin kanssa orgaanisessa liuottimessa kuten pyridiinissä noin 20°C :seen lämpötilassa, minkä jälkeen muodostunut välituote kuumennetaan $60-120^\circ\text{C}$:seen dimetyyliformamidissa.

Yleisen kaavan (III) mukainen 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan:

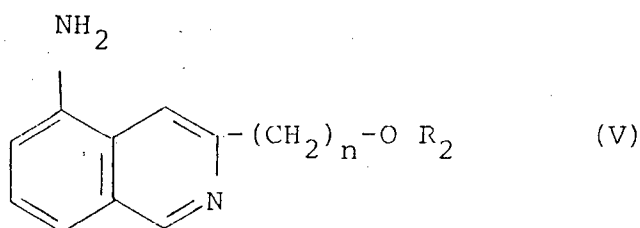


mukainen isotiosyanaatti, jossa A tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan 3-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin

kanssa.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa, esimerkiksi etanolissa lämpötilan ollessa 20-60°C.

Yleisen kaavan (IV), jossa A on sama kuin edellä, mukainen isotiosyanaatti voidaan valmistaa saattamalla rikkihiili reagoimaan 5-aminoisokinoliinin kanssa, jolla on yleinen kaava:

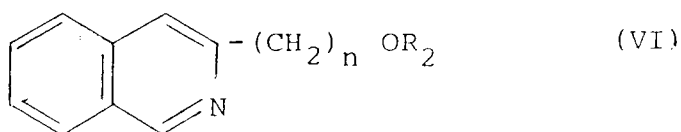


jossa R_2 ja n ovat samat kuin edellä, ja lisäämällä sitten disykloheksyylikarbodi-imidiä.

Kondensaatio tapahtuu yleensä jonkin emäksen kuten tertiäärisen amiinin, esimerkiksi trietyyliamiinin läsnäollessa.

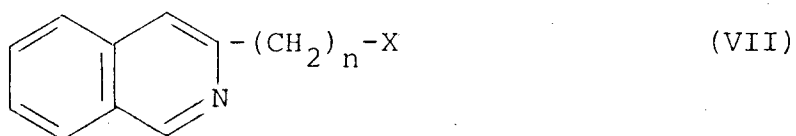
Reaktio on parasta suorittaa jossakin orgaanisessa liuottimessa kuten pyridiinissä lämpötilan ollessa -10 - 25°C.

Yleisen kaavan (V), mukainen 5-aminoisokinoliini voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena alkoksialkyyli-3 isokinoliinia, jolla on yleinen kaava:



jossa R_2 ja n ovat samat kuin edellä, soveltamalla N.P. BUU-HOIn et coll. menetelmää, J.Chem.Soc., 3924 (1964).

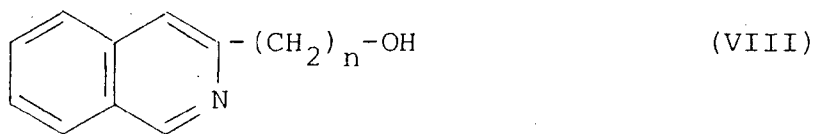
Yleisen kaavan (VI) mukainen isokinoliini voidaan valmistaa saattamalla jokin sopiva alkalinen alkoholaatti reagoimaan 3-halogenoalkyyli-isokinoliinin kanssa jolla on yleinen kaava:



jossa n on sama kuin edellä ja X on kloori- tai bromiatomi.

Reaktio suoritetaan yleensä alkoholin R_2OH liuoksessa 20°C :seen ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Yleisen kaavan (VII) mukaisen 3-halogenoalkyyli-isokinoliinin hydrohalogenidi voidaan valmistaa halogenoimalla 3-hydroksialkyyli-isokinoliini, jolla on yleinen kaava:



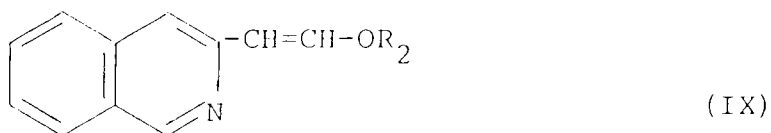
jossa n on sama kuin edellä.

Klooraus tapahtuu yleensä tionyylikloridilla 25°C :seen ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Bromaus tapahtuu yleensä bromivetyhapon konsentroidussa vesiliuoksessa 50°C :seen ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa.

3-hydroksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa japanilaisessa patenttihakemuksessa 78 127483 kuvatulla menetelmällä.

Yleisen kaavan (VI) mukainen isokinoliini, jossa n on 2, voidaan valmistaa myös hydraamalla enolieetteri, jolla on yleinen kaava:



jossa R_2 on sama kuin edellä. Hydraus suoritetaan yleensä palladium-hiiliseoksen läsnä ollessa jossakin orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholissa (esim. metanolissa tai etanolissa), ja tällöin lämpötila on noin 20°C ja paine noin 1500 kPa.

Yleisen kaavan (IX) mukainen enolieetteri voidaan valmistaa Wittigin reaktiolla kondensoimalla fosforaani, jolla on yleinen kaava:



jossa R_2 on sama kuin edellä, 3-formyyli-isokinoliinillä A. MAERCKERin julkaisussa Organic Reactions, 14, 270 (1965) kuvaamissa olosuhteissa.

3-formyyli-isokinoliini voidaan valmistaa J. TEAGUEN kuvaamalla menetelmällä, J. Amer. Chem. Soc., 73, 688 (1951).

Yleisen kaavan (X) mukainen fosforaani voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavaa fosfoniumbromidia tai -kloridia jolla-kin emäksellä (esimerkiksi käsittely natriummetylaatilla metanolissa tai käsittely butyyllilitiumilla eetterissä tai tetrahydrofuraanissa).

3-(2-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena 3-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia T. A. CRABBIN et coll., J. C. S. Perkin II, 370 (1977), kuvaaman menetelmän mukaisesti.

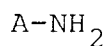
3-hydroksimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineena fenyylialaniinia S. YAMADAN ja T. KUNIEDAN, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967) kuvaaman menetelmän mukaisesti.

Kun käytetään L-fenyylialaniinia, yleisen kaavan (I) mukainen tuote saadaan (S)-muodossa.

Kun käytetään D-fenyylialaniinia, yleisen kaavan (I) mukainen tuote saadaan (R)-muodossa.

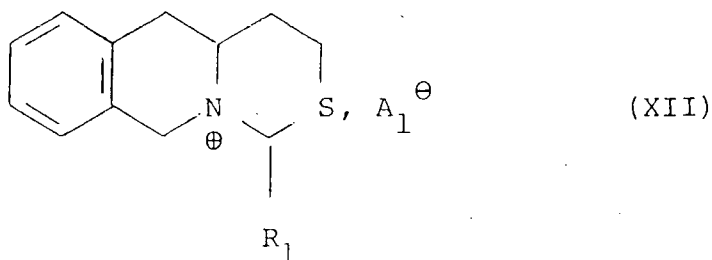
Kun käytetään D,L-fenyylialaniinia, yleisen kaavan (I) mukainen tuote saadaan (R,S)-muodossa.

Yleisen kaavan (I) mukaiset uudet tuotteet voidaan yhtä-
hyvin valmistaa saattamalla amiini, jolla on yleinen kaava:



(XI)

jossa A on sama kuin edellä, reagoimaan suolan kanssa, jolla on yleinen kaava:



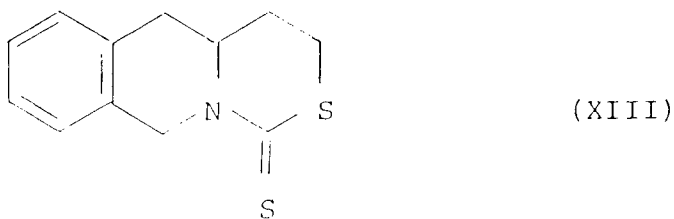
(XII)

jossa R_1 on klooriatomi tai alkyyilitioradikaali, jonka alkyyliosa sisältää 1-4 hiiliatomia, tai sitten bentsyyilitioradikaali ja A_1^- on anioni.

Kun R_1 on klooriatomi, A_1^- on kloridi-ioni ja reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriilissä alkalisen kondensointiaineen kuten trietyyliamiinin läsnä ollessa noin $20^\circ C$:seen lämpötilassa.

Kun R_1 on alkyyilitioradikaali (mieluummin metyyilitio-) tai bentsyyilitioradikaali, A_1^- on jodidi-, sulfaatti-, tetrafluoriboraatti- tai fluorosulfonaatti-ioni ja reaktio suoritetaan emäksisessä orgaanisessa liuottimessa kuten pyridiinissä $30-50^\circ C$:seen lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XII) mukainen suola, jossa R_1 on klooriatomi ja A_1^- on kloridi-ioni, voidaan valmistaa saattamalla jokin kloorausaine kuten fosgeeni, fosforipentakloridi, tionyylikloridi tai oksalyylikloridi reagoimaan kaavan:



(XIII)

mukaisen 1,6,11,11a-tetrahydro-1,3-tiatsiino-3,4-b/-isokinoliini-4-tionin kanssa.

Reaktio suoritetaan yleensä orgaanisessa liuottimessa tai orgaanisten liuottimien esimerkiksi tolueenin ja tetrahydrofuraanin seoksessa 0-70°C:een lämpötilassa.

Yleisen kaavan (XII) mukainen suola, jossa R_1 on alkyyli-
tio- tai bentsyyllitioradikaali ja $A_1^\ominus$ on jodidi-, sulfaatti-,
tetrafluoriboraatti- tai fluorosulfaatti-ioni, voidaan valmistaa
saattamalla reaktiivinen esteri, jolla on yleinen kaava:



jossa R'_1 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali tai bentsyyli-
radikaali ja A_1 on reaktiivisen esterin jäännös kuten
jodiatomi tai alkyylioksisulfonyylioksisiradikaali, tai trietyyli-
oksoniumtetrafluoriboraatti tai metyylifluorosulfonaatti reagoi-
maan kaavan (XIII) yhdisteen tuotteen kanssa.

Reaktio suoritetaan yleensä jonkin orgaanisen liuottimen kuten dikloorimetaanin, kloroformin tai dikloorietaanin läsnä ollessa tai ilman sellaista noin 20°C:ssa.

Kaavan (XIII) mukainen 1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiat-siino//3,4-b/-isokinoliini-4-tioni voidaan valmistaa saattamalla 3-(2-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini reagoimaan ensin rikkihiilen kanssa emäksen läsnä ollessa ja sitten metaani-sulfonyylikloridin tai tosyylidikloridin kanssa, ja syklisoimalla sitten saatu välituote.

Reaktio rikkihiilen kanssa suoritetaan yleensä emäksen kuiten tertiääriseen amiinin esimerkiksi trietyyliamiinin läsnä ollessa.

Peräkkäiset reaktiot rikkihiilellä ja metaanisulfonyyli-
kloridilla tai tosyylidikloridilla on edullisinta suorittaa or-
gaanisessa liuottimessa kuten pyridiinissä -10°C :een ja 20°C :een
välisessä lämpötilassa.

Syklisointi suoritetaan yleensä kuumentamalla orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai orgaanisten liuottimien seoksessa (dimetyyliformamidi-pyridiini) 50-100°C:een lämpötilassa. Välituotetta ei tarvitse välttämättä erottaa syklisointia varten.

Keksinnön mukaiset uudet tuotteet voidaan haluttaessa muun-

— taa happoadditiosuoloiksi. Additiosuolat valmistetaan saattamalla tuotteet reagoimaan happojen kanssa sopivissa liuottimissa; orgaanisina liuottimina käytetään esimerkiksi alkoholeja, ketoneja, eettereitä tai kloorattuja liuottimia; muodostunut suola saostuu konsentroitaessa sen liuosta ja se erotetaan suodattamalla tai dekanttoimalla.

— Tämän keksinnön mukaiset uudet tuotteet ja/tai niiden suolat voidaan haluttaessa puhdistaa fysikaalisilla menetelmillä, kuten kromatografisesti tai kiteyttämällä.

— Keksinnön mukaisilla uusilla tuotteilla on merkittäviä farmakologisia ominaisuuksia kipuja lievittävinä aineina. Eräät niistä ovat lisäksi erityisen kiinnostavia tulehdusta ja lämmönousua vastustavina aineina.

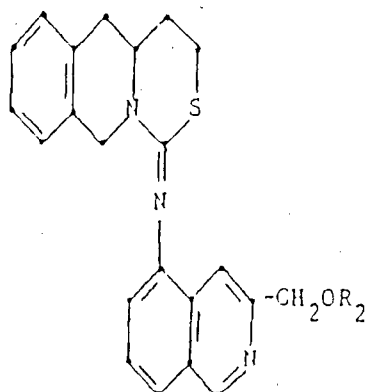
Kipuja lievittävä vaikutus ilmenee hiirillä annoksilla 0,4-10 mg/kg suun kautta annettuna SIEGMUNDin et col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957) tekniikalla.

Eräiden keksinnön yhdisteiden tulehdusta vastustava vaikutus ilmenee rotilla annoksilla 0,5-50 mg/kg suun kautta annettuna K.F. BENITZin ja L.M.HALLin, Arch.Int.Pharmacodyn., 144, 185 (1963) tekniikalla.

Eräiden keksinnön ^{mukaisesti} yhdisteiden kuumetta alentava vaikutus ilmenee rotilla annoksilla 0,4-10 mg/kg suun kautta annettuna J.J. LOUXin et coll., Toxicol. Appln. Pharmacol., 22, 674 (1972) tekniikalla.

^{mukaiset yhdisteet} Toisaalta keksinnön tuotteet eivät ole osoittautuneet kovin myrkyllisiksi. Niiden akuutti myrkyllisyys ilmaistuna DL₅₀-arvoina on hiirillä yli 900 mg/kg suun kautta annettuna.

Erityisen mielenkiintoisia ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava:



(Xv)

jossa R_2 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali, ja näiden tuotteiden joukosta ovat kaikkein kiintoisimpia seuraavat tuotteet:

- 4-(3-metoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliini (R,S)
- 4-(3-etoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliini (R,S)
- 4-(3-propoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliini (R,S)

Lääkekäytössä uusia tuotteita käytetään joko emäsmuodossaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävien, toisin sanoen käyttöannoksilla myrkyttömien suolojen muodossa.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu valaisemaan kyseistä keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

Esimerkki 1

Kuumennettiin 20,9 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-metoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (R,S) 2 tunniksi 100°C :seen 200 cm^3 :ssa 6N kloorivetyhappoa. Liuos haihdutettiin kuiviin 60°C :ssa alennetussa paineessa (40 mm/Hg). Jäännös otettiin talteen 250 cm^3 :llä 2N natriumhydroksidia ja uutettiin kolme kertaa 200 cm^3 :llä metyleenikloridia. Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin 50 cm^3 :llä vettä ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen suodos haihdutettiin kuiviin 40°C :ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Jäännös kiteytettiin uudelleen 250 cm^3 :stä etanolia.

Näin saatiin 15,6 g 4-/(3-metoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliinia (R,S), sp. = 135°C.

3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-metoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi (R,S) valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukeseen, joka sisälsi 14 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (R,S) 250 cm³:ssä etanolia, lisättiin 18,2 g 5-isotiosyanato-3-metoksimetyyli-isokinoliinia. Sekoitettiin 24 tuntia noin 20°C:ssa. Muodostunut saostuma suodatettiin, pestiin 2 kertaa 10 cm³:llä etanolia ja 2 kertaa 10 cm³:llä etyylietteriä. Näin saatiin 20,9 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-metoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (R,S), sp = 152°C.

3-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini (R,S) valmistettiin belgialaisessa patentissa no 871 890 kuvatulla tavalla.

5-isotiosyanato-3-metoksimetyyli-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liukeseen, joka sisälsi 17 cm³ trietyyliamiinia ja 55 cm³ rikkihiiltä 80 cm³:ssä pyridiiniä, lisättiin tipoitain koko ajan sekoittaen noin -10°C:ssa 22,9 g 5-amino-3-metoksimetyyli-isokinoliinia liuotettuna 80 cm³:iin pyridiiniä. Kun seosta oli pidetty 4 tuntia -10°C:ssa, siihen lisättiin tipoitain liuos, joka sisälsi 25,2 g disykloheksyylikarbo-di-imidiä 80 cm³:ssa pyridiiniä. Sekoitusta jatkettiin 3 tuntia, minä aikana lämpötila kohosi -10°C:sta 20°C:seen, minkä jälkeen sekoitettiin vielä 20 tuntia noin 20°C:ssa. Seos haihdutettiin kuiviin 60°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg), otettiin jäännös talteen 800 cm³:iin metyleenikloridia, suodatettiin liukenemattomien aineosien eliminoimiseksi ja haihdutettiin suodos kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (40 mm/Hg). Jäännös otettiin talteen 1 litraan isopropyylioksidia; liukenematon aineosa poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Saatiin 18,5 g 5-isotiosyanato-3-metoksimetyyli-isokinoliinia, sp. = 88°C.

5-amino-3-metoksimetyyli-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuokseen, joka sisälsi 78 g 3-metoksimetyyli-5-nitro-isokinoliinia 2 litrassa etanolia, lisättiin 8 g katalysaattoria (palladium 3 % hiiliseos). Vedyn annettiin kuplia tähän suspensioon sitä samalla sekoittaen 6 tunnin ajan ja pitäen sen lämpötila 20°C - 25°C :ssa kylmän vesihauteen avulla. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 60°C :ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Jäännös kiteytettiin uudelleen 500 cm^3 :stä isopropyylioksidia. Saatiin 47 g 5-amino-3-metoksimetyyli-isokinoliinia, $\text{sp} = 105^{\circ}\text{C}$.

3-metoksimetyyli-5-nitro-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Liuotettiin 68,8 g 3-metoksimetyyli-isokinoliinia 300 cm^3 :iin 95-prosenttista rikkihappoa (tiheys 1,83). Tämä liuos jäähdytettiin 0°C :seen ja lisättiin siihen tipoittain 30 minuutin aikana siten ettei lämpötila ylittänyt 10°C -seos, joka sisälsi 25 cm^3 70-prosenttista typpihappoa (tiheys 1,42) ja 100 cm^3 95-prosenttista rikkihappoa (tiheys 1,83). Sekoitusta jatkettiin 16 tuntia antaen lämpötilan nousta noin 20°C :seen. Seos kaadettiin 2 litraan jään ja veden seosta ja lisättiin 20-prosenttista ammoniakkia (tiheys 0,9) kunnes pH oli 10 päästämättä lämpötilaa kohoamaan yli 30°C :seen. Saatu keltainen liuos uutettiin 4 kertaa 400 cm^3 :llä metyleenikloridia; orgaaniset uutteet yhdistettiin, pestiin 2 kertaa 50 cm^3 :lla vettä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin suodos kuiviin 40°C :ssa alennetussapaineessa (20 mm/Hg). Saatiin 78 g 3-metoksimetyyli-5-nitro-isokinoliinia, $\text{sp.} = 91^{\circ}\text{C}$.

3-metoksimetyyli-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

Keitettiin palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 96 g 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia ja 80 g natriummetylaattia 1,5 litrassa metanolia. Seoksen annettiin jäähtyä 20°C :seen, minkä jälkeen se suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 50°C :ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Jäännös otettiin talteen 1 litraan metyleenikloridia, pestiin 3 kertaa 150 cm^3 :lla vettä ja kuivattiin sitten orgaaninen faasi

magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin suodos kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg).

Öljymäinen jäännös tislattiin 82°C:ssa alennetussa paineessa (0,6 mm/Hg). Saatiin 68 g 3-metoksimetyyli-isokinoliinia värittömänä öljynä.

3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridi valmistettiin seuraavalla tavalla:

130 cm³:iin tionyylikloridia lisättiin 110 g 3-hydroksimetyyli-isokinoliinia samalla jäähdyttäen niin, että lämpötila pysyi 25-30°C:ssa. Sitten reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen sellaista vauhtia, että kaasun kehittyminen pysyy kohtuullisena. Palautusjäähdytyskeittoa jatkettiin 90 minuuttia (eli kunnes kaasun kehittyminen on lakannut) ja sitten vielä 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin 5°C:seen jäiden avulla ja suodatettiin muodostunut puuro ja pestiin kiinteä aine etyylietterillä. Saatiin 136 g 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia, sp. = 202°C.

3-hydroksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa B.R. BROWN-in et coll. kuvaamalla menetelmällä, J.Chem.Soc., 1145 (1951).

Esimerkki 2

Toimien kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 9 g 3-(2-hydroksietyyli)-N-(3-etoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (R,S) 50 cm³:ssa 6N kloorivetyhappoa, saatiin 4,8 g 4-/3-etoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliinia (R,S), sp = 89°C.

3-(hydroksi-etyyli)-N-(3-etoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi (R,S) voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineina 7 g 3-etoksimetyyli-5-isotiosyanato-isokinoliinia ja 5 g 3-(2-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (R,S) 80 cm³:ssä etanolia. Saadaan 9 g 147°C:ssa sulavaa tuotetta.

3-etoksimetyyli-5-isotiosyanato-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 6,5 g 5-amino-3-etoksimetyyli-isokinoliini reagoimaan 16 cm³:n kanssa rikkihiiltä, 4,5 cm³:n kanssa trietyyliamiinia ja 6,6 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä pyridiinissä. Saadaan 7 g tuotetta, joka sulaa 66°C:ssa.

5-amino-3-etoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 hydraamalla 24 g 3-etoksimetyyli-5-nitro-isokinoliinia 350 cm³:ssa etanolia kun läsnä on 3,5 g katalysaattoria (palladiumin 3 % hiiliseos). Saadaan 16,5 g tuotetta, joka sulaa 95°C:ssa.

3-etoksimetyyli-5-nitro-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 nitraamalla 31 g 3-etoksimetyyli-isokinoliinia 10,2 cm³:llä 70-prosenttista typpihappoa 135 cm³:ssä 95-prosenttista rikkihappoa. Saadaan 24 g tuotetta, joka sulaa 54°C:ssa.

3-etoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 40 g natriumetylaattia reagoimaan 40 g:n kanssa 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia 700 cm³:ssä etanolia. Tislaamalla 110-114°C:ssa paineella 0,6 mm/Hg saadaan 31 g kellertävää öljyä.

Esimerkki 3

Toimien kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 4,5 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-propoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (RS) 50 cm³:ssä 6N kloorivetyhappoa saatiin 3,5 g öljymäistä tuotetta. Tämä tuote liuotettiin 50 cm³:iin etanolia ja lisättiin siihen 10 cm³ kuivan kloorivetyhapon 4N etyylieetteriliuosta. Muodostuneet kiinteet erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja kuivattiin. Saatiin 3,9 g 4-/(3-propoksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliinia (RS), sp = 175°C.

3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-propoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi (RS) voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineina 5,2 g 5-isotiosyanato-3-propoksimetyyli-isokinoliinia ja 3,6 g 3-(2-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (RS) 50 cm³:ssä etanolia. Saadaan 3,1 g tuotetta, joka sulaa 122°C:ssa.

5-isotiosyanato-3-propoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 20,3 g 5-amino-3-propoksimetyyli-isokinoliinia reagoimaan 40 cm³:n kanssa rikkihiiltä, 13 cm³:n kanssa trietyyliamiinia ja 19,4 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä pyridiinissä. Saadaan 7,7 g öljymäistä tuotetta.

5-amino-3-propoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 hydraamalla 23,1 g 5-nitro-3-propoksimetyyli-isokinoliinia 500 cm³:ssä etanolia kun läsnä on 2,5 g katalysaattoria (palladiumin 3 % hiiliseos). Saadaan 21 g tuotetta.

5-nitro-3-propoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 nitraamalla 28,2 g 3-propoksimetyyli-isokinoliinia 8,7 cm³:llä 70-prosenttista typpihappoa 250 cm³:ssä 95-prosenttista rikkihappoa. Saadaan 16,5 g öljymäistä tuotetta.

3-propoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 32,8 g natriumpropylaattia reagoimaan 36 g:n kanssa 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia 500 cm³:ssä propanolia. Tislaamalla 98-102°C:ssa paineella 0,35 mm/hg saadaan 28,5 g kellertävää öljyä.

Esimerkki 4

Toimien kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 1 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-butoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (RS) 10 cm³:ssä 6N kloorivetyhappoa, saatiin 0,8 g öljymäistä tuotetta. Tämä tuote liuotettiin 5 cm³:iin etanolia, lisättiin 0,22 g fumaarihappoa ja jäähdytettiin 0°C:seen. Muodostuneet kiteet suodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin. Saatiin 0,28 g 4-(3-butoksi-metyyli-5-isokinolyyli)-imino-/1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino-/3,4-b/-isokinoliinin (RS) fumaraattia, sp. = 139°C.

3-(2-hydroksietyyli)-N-(3-butoksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi (RS) voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineina 5,5 g 3-butoksimetyyli-5-isotiosyanato-isokinoliinia ja 3,5 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (RS) 50 cm³:ssä etanolia. Saadaan 1,1 g kiinteää amorfista tuotetta.

3-butoksimetyyli-5-isotiosyanato-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 18,3 g 5-amino-3-butoksimetyyli-isokinoliinia reagoimaan 40 cm³:n kanssa rikkihiiltä, 11 cm³:n kanssa trietyyliamiinia ja 16,4 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä 160 cm³:ssä pyridiiniä. Saadaan 1,1 g öljymäistä tuotetta.

5-amino-3-butoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 hydraamalla 20,7 g 3-butoksimetyyli-5-nitro-

isokinoliinia 500 cm³:ssä etanolia kun läsnä on 7,5 g katalyssaattoria (palladiumin 3 % hiiliseos). Saadaan 19,7 g tuotetta.

3-butoksimetyyli-5-nitro-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 nitraamalla 29 g 3-butoksimetyyli-isokinoliinia 8,4 cm³:llä 70-prosenttista typpihappoa 250 cm³:ssä 95-prosenttista rikkihappoa. Saadaan 17,8 g öljymäistä tuotetta.

3-butoksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 37,6 g natriumbutylaattia reagoimaan 36 g:n kanssa 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia 500 cm³:ssä butanolia. Tislaamalla 112-114°C:ssa paineella 0,3 mm/Hg saadaan 29 g kellertävää öljyä.

Esimerkki 5

Toimien kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 2,3 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-oktyylioksimetyyli-5-isokinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (RS) 30 cm³:ssä 6N kloorivetyhappoa, saatiin 1 g 4-(3-oktyylioksimetyyli-5-isokinolyyli)-imino/-1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiat-siino/-/3,4-b/-isokinoliinia (RS), sp = 85°C.

3-(2-hydroksi-etyyli)-N-(3-oktyylioksimetyyli-5-kinolyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi (RS) voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineina 3,3 g 5-isotiosyanato-3-oktyylioksimetyyli-isokinoliinia ja 1,8 g 3-(2-hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (RS) 40 cm³:ssä etanolia. Saadaan 2,3 g tuotetta, joka sulaa 122°C:ssa.

5-isotiosyanato-3-oktyylioksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 10,3 g 5-amino-3-oktyylioksimetyyli-isokinoliinia reagoimaan 15 cm³:n kanssa rikkihiiltä, 5 cm³:n kanssa trietyyliamiinia ja 7,4 g:n kanssa di-sykloheksyylikarbodi-imidiä pyridiinissä. Saadaan 11,3 g öljymäistä tuotetta.

5-amino-3-oktyylioksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 hydraamalla 12,7 g 5-nitro-oktyylioksimetyyli-isokinoliinia 300 cm³:ssä etanolia kun läsnä on 1,4 g katalyssaattoria (palladiumin 3 % hiiliseosta). Saadaan 10,3 g tuotetta.

5-nitro-3-oktyylioksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 nitraamalla 22,5 g 3-oktyylioksimetyyli-

isokinoliinia 5,1 cm³:llä 70-prosenttista typpihappoa 123 cm³:ssä 95-prosenttista rikkihappoa. Saadaan 13,4 g öljymäistä tuotetta.

3-oktyylioksimetyyli-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 42,6 g natriumoktylaattia reagoimaan 21,4 g:n kanssa 3-kloorimetyyli-isokinoliinin hydrokloridia 250 cm³:ssä oktanolia. Tislaamalla 172-176°C:ssa paineella 0,6 mm/Hg saadaan 23 g kellertävää öljyä.

Esimerkki 6

Toimien kuten esimerkissä 1, mutta käyttäen lähtöaineena 3-(2-hydroksi-etyyli)-N-/3-(2-metoksi-etyyli)-5-isokinolyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidia (RS) 5 cm³:ssä 6N kloorivetyhappoa, saatiin 0,1 g 4 { /3-(2-metoksi-etyyli)-5-isokinolyyli/-imino } -1,6,11,11a-tetrahydro-/1,3-tiatsiino//3,4-b/-isokinoliinia (RS) kiinteänä amorfisena aineena. Massaspektri: m/e = 403.

3-(2-hydroksi-etyyli)-N-/3-(2-metoksi-etyyli)-5-isokinolyyli/-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini-2-karbotioamidi voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 käyttäen lähtöaineina 0,7 g 5-isotiosyanato-3(2-metoksi-etyyli)-isokinoliinia ja 0,55 g 3-(2-hydroksi-etyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinia (RS) 10 cm³:ssä etanolia. Saadaan 0,4 g tuotetta.

5-isotiosyanato-3-(2-metoksi-etyyli)-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 saattamalla 0,8 g 5-amino-3-(2-metoksi-etyyli)-isokinoliinia reagoimaan 1,6 cm³:n kanssa rikkihiiltä, 0,5 cm³:n kanssa trietyyliamiinia ja 0,8 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä pyridiinissä. Saadaan 0,7 g tuotetta.

5-amino-3-(2-metoksi-etyyli)-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 hydraamalla 0,9 g 3-(2-metoksi-etyyli)-5-nitro-isokinoliinia 10 cm³:ssä etanolia, kun läsnä on 0,1 g katalyysaattoria (palladiumin 3 % hiiliseosta). Saadaan 0,8 g tuotetta.

3-(2-metoksi-etyyli)-5-nitro-isokinoliini voidaan valmistaa kuten esimerkissä 1 nitraamalla 2,1 g 3-(2-metoksi-etyyli)-isokinoliinia 0,7 cm³:llä 70-prosenttista typpihappoa 30 cm³:ssä 95-prosenttista rikkihappoa. Saadaan 0,95 g tuotetta.

3-(2-metoksi-etyyli)-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

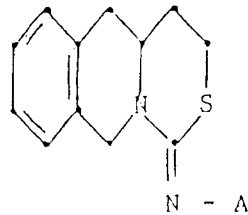
Liuotettiin 5 g 3-(2-metoksivinyyli)-isokinoliinia (cis- ja trans-isomeerien seosta) 50 cm³:iin metanolia. Lisättiin 0,5 g katalysaattoria (palladiumin 3 % hiiliseosta) ja hydrattiin autoklaavissa 20°C:ssa 1500 kPa:n paineessa koko ajan sekoittaen 20 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Öljymäinen jäännös liuotettiin 10 cm³:iin metyleenikloridia ja tämä liuos kaadettiin patsaaseen, joka sisälsi 100 g piidioksidia metyleenikloridissa (läpimitta 2 cm). Eluoiitiin 2 litralla metyleenikloridin ja metanolin 99/1-seosta (tilavuuden suhteen) ja koottiin 100 cm³:n fraktioita. Fraktiot 10-15 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Saatiin 2,1 g öljymäistä 3-(2-metoksietyyli)-isokinoliinia.

3-(2-metoksivinyyli)-isokinoliini valmistettiin seuraavalla tavalla:

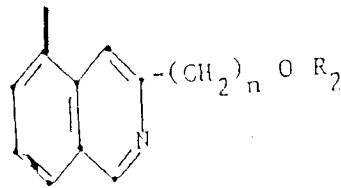
Liuotettiin 33,9 g metoksimetyyli-trifenyylifosfoniumkloridia 150 cm³:iin metanolia ja lisättiin 4,5 g natriummetylaattia liuotettuna 60 cm³:iin metanolia. Sekoitettiin 30 minuuttia 20°C:ssa, minkä jälkeen lisättiin 14,1 g 3-formyyli-isokinoliinia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen ja koko ajan sekoittaen 4 tuntia ja haihdutettiin se sitten kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Jäännös otettiin talteen 400 cm³:llä eetteriä. Liukenematon aineosa erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin 40°C:ssa alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Jäännös puhdistettiin kromatografisesti 500 g:lla piidioksidia käyttäen läpimitaltaan 3 cm:n patsasta. Eluoiitiin 3 litralla metyleenikloridin ja metanolin 99/1-seosta (tilavuuden suhteen) kooten 150 cm³:n fraktioita. Fraktiot 8-16 yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa (20 mm/Hg). Saatiin 9,9 g 3-(2-metoksi-vinyyli)-isokinoliinin cis- ja trans-isomeerien seosta keltaisena öljynä.

Patenttivaatimukset:

1. Uusien isokinoliinijohdannaisten, joilla on yleinen kaava:



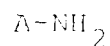
jossa A tarkoittaa radikaalia, jolla on yleinen kaava:



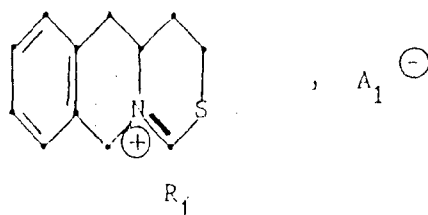
jossa R_2 on 1-8 hiiliatomia sisältävä alkyyliradikaali ja n on yhtä kuin 1 tai 2, niiden emäs- tai happoadditiosuolan muodossa olevien (R)- ja (S) muotojen tai niiden seosten valmistusmenetelmä, tunnetaan siitä, että siinä syklisoidaan 1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliini, jolla on yleinen kaava:



jossa A on sama kuin edellä, tai siitä, että amiini, jolla on yleinen kaava:



(jossa A on sama kuin edellä) saatetaan reagoimaan suolan kanssa jolla on yleinen kaava:



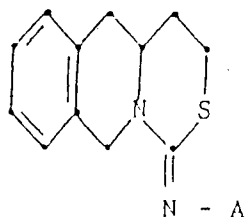
jossa R_1 on klooriatomi tai (1-4 hiiliatomia sisältävä) alkyy-litio- tai bentsyyllitioradikaali ja $A_1^\ominus$ on anioni; minkä jälkeen saatu tuote haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että siinä syklistointi suoritetaan happamissa olosuhteissa kuumentamalla, tai reaktiolla metaani-sulfonyylikloridin tai tosyylidikloridin kanssa, minkä jälkeen saatu välituote kuumennetaan.

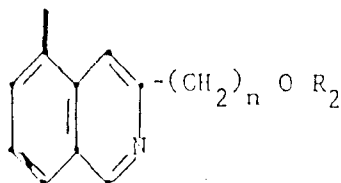
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että siinä suola, jonka kaavassa R_1 tarkoittaa klooriatomia ja $A_1^\ominus$ kloridi-onia tai R_1 tarkoittaa (1-4 hiiliatomia sisältävää) alkyyllitio- tai bentsyyllitioradikaalia ja $A_1^\ominus$ jodidi-, sulfaatti-, tetrafluoriboraatti tai fluorisulfo-naatti-onia, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan $A-NH_2$ mukaisen amiinin kanssa.

Patentkrav:

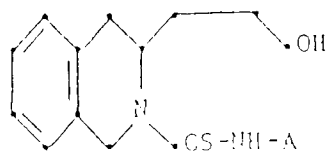
1. Förfarande för framställning av nya derivat av iso-kinolin med den allmänna formeln:



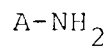
vari A betecknar en radikal med den allmänna formeln:



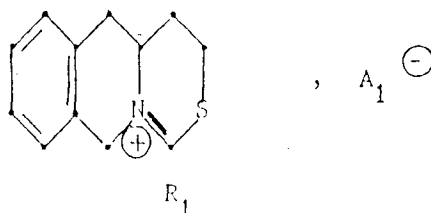
vari R_2 är en alkylradikal med 1-8 kolatomer och n är 1 eller 2, jämte deras (R)- och (S)-former och deras blandningar i form av baser eller additionssalt med en syra, k ä n n e t e c k n a t därav, att man cykliserar ett tetrahydro-1,2,3,4-isokinolin med den allmänna formeln:



vari A är som ovan angivits, eller att man omsätter en amin med den allmänna formeln:



(vari A är som ovan angivits) med ett salt med den allmänna formeln:



vari R_1 betecknar en kloratom eller en alkyltio- (innehållande 1-4 kolatomer) eller bensyltioradikal och $A_1^\ominus$ är en anjon, och eventuellt omvandlar den erhållna produkten till ett additions-salt med en syra.

2. Förfarande för framställning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att cykliseringen utföres genom uppvärmning i sur miljö eller genom omsättning med metansulfonylchlorid eller tosylchlorid och uppvärmning av den bildade mellanprodukten.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man med aminen med den allmänna formeln $A-NH_2$ omsätter ett salt, vari R_1 i formeln betecknar en kloratom och $A_1^\ominus$ är en kloridjon eller R_1 betecknar en alkyltioradikal (innehållande 1-4 kolatomer) eller en bensyltioradikal och $A_1^\ominus$ är jodid-, sulfat-, tetrafluorborat- eller fluorsulfonat-jon.

L 11

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 63588 602 D 573/04 62314 602 D 573/04
Iso-Britannia - Storbritannien _____
Norja - Norge _____
Ranska - Frankrike _____
Ruotsi - Sverige _____
Saksa - BRD - Tyskland 2848926 602 D 573/04
Sveitsi - Schweiz _____
Tanska - Danmark _____
USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Olli Markkainen

Allekirjoitus