

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

A

(11) 190 458

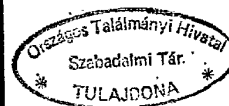
A bejelentés napja: (22) 83. 10. 25.

(21) (3654/83)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 498/04

A közzététel napja: (41) (42)

Megjelent: (45) 1988. X. 31.



Feltaláló(k): (72)

dr. BERNÁTH Gábor 15%, dr. FÜLÖP Ferenc 12%, okl. vegyészek, dr. KÓBOR Jenő tanár, 12%, Szeged, dr. SOHÁR Pál okl. vegyészmérnök, 7%, Budapest, EZER Elemér okl. vegyész, 10%, dr. HAJÓS György okl. gyógyszerész, 10%, dr. DÉNES László okl. gyógyszerész, 10%, dr. SZPORNÝ László orvos, 10%, dr. PÁLOSÍ Éva orvos, 10%, Budapest, dr. PERJÉSI Pál okl. gyógyszerész, 4%, Pécs

Szabadalmaz: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest

(54)

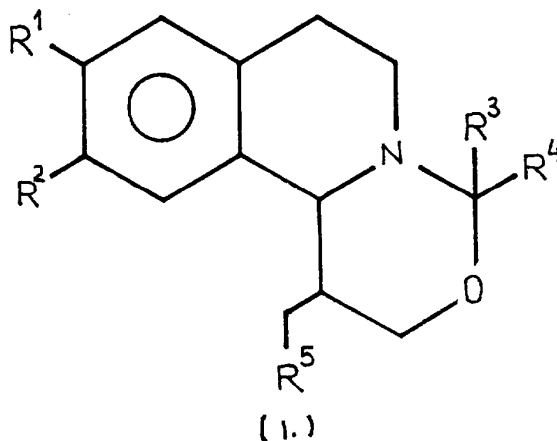
ELJÁRÁS [1,3]OXAZINO[4,3-A]IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, (I) általános képletű [1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-származékok és savaddíciós sóik előállítására. A képletben

R^1 és R^2 egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkoxycsoportot jelent, R^3 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben 1-2 halogénatommal, 1 vagy 3 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy egy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport, az alkilrészben 1-4 szénatomos fenil-alkil-csoport, furil- vagy piridilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 egymáshoz kapcsolódva egy $-(CH_2)_n$ -csoportot alkot, ahol n értéke 3 és 7 közötti egész szám, R^5 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy benzoil-oxi-csoport.

A vegyületek biológiailag aktívak, főként immunosuppresszív, antidepresszív, fájdalom- illetve lázcsillapító hatást mutatnak, illetve mérséklék a gyomorsavkiválasztást, ezért a fekélyellenes terápiában alkalmazhatók. Az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása szintén a találmány tárgykörébe tartozik.



A találmány tárgya eljárás új [1,3]oxazino[4,3-ajizokinolin-származékok előállítására. Az új vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, amelyben

R^1 és R^2 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkoxycsoportot jelent, R^3 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben 1–2 halogénatommal, 1 vagy 3 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy egy nitro-csoporttal helyettesített fenilcsoport, az alkilrészben 1–4 szénatomos fenil-alkil-csoport, furil- vagy piridilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 egymáshoz kapcsolódva egy $-(CH_2)_n$ -csoportot alkot, ahol n értéke 3 és 7 közötti egész szám, R^5 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy benzoil-oxi-csoport.

A találmány kiterjed a vegyületek savaddíciós sóinak előállítására is.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket, illetve sóikat úgy állítjuk elő, hogy egy megfelelő (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját – R^1 és R^2 a fentiekben megadott jelentésű, R^5 hidroxilcsoport vagy benzoil-oxi-csoport – egy (III) általános képletű vegyülettel – R^3 és R^4 a fenti jelentésű – reagáltatjuk. A képletben

Z 1–4 szénatomos alkil- vagy alkanoilcsoportot, W 1–4 szénatomos alkoxi- vagy alkanoil-oxi-csoportot jelent, vagy Z és W együtt egy második vegyértékvonalat képez.

Az (I) általános képletű vegyületekben az R^5 hidroxilcsoport kívánt esetben ismert módon kicserélhető halogénre vagy benzoil-oxi-csoportra. Halogénezőszerként előnyösen egy szulfinil-halogenidet, például -kloridot használunk. A benzoil-oxi-csoportot egy benzoil-halogenid, előnyösen klorid segítségével alakítjuk ki. Kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sókká alakíthatók, illetve felszabadíthatók savaddíciós sóikból.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiailag aktívak, főként immunszuppresszív, antidepresszív, fájdalom- illetve lázcsillapító, valamint gyomorsav-szekréció-gátló hatást mutatnak.

A szubsztituens-definíciókban önmagukban vagy más csoportok részeként szereplő alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak, így metil-, etil-, n - vagy i -propil-, n -, szek- vagy terc-butil-, n - vagy i -pentil-csoport, a definícióban megadott szénatomszámtól függően.

Az R^3 definíciójában szereplő, az alkilrészben 1–4 szénatomos fenil-alkilcsoport előnyösen benzilcsoport.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek újak, és előállításuk a 0143333 számon és a 0142740 számon közrebocsátott európai szabadalmi bejelentéseinkben ismertetett eljárásokkal történhet. Így az R^5 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek a megfelelő 1-metil-3,4-dihidro-izokinolin-származékok vagy a megfelelő 1-(β -hidroxil-etil)-3,4-dihidro-izokinolin-származékok és formaldehid vagy hidrátja vagy trimer származéka lúgos közegben végzett reagáltatásával, majd ezt követő hidrogénezéssel állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületek ismert, a

kereskedelemben beszerezhető anyagok, és előállításuk ismert módszerekkel történhet. Előnyös képviselőik a (III/1) általános képlettel jellemezhetők, ahol R^3 és R^4 a korábbi jelentésű.

A (II) és a (III) általános képletű vegyületeket célszerűen valamilyen közömbös szerves oldószerben, előnyösen valamilyen 1–6 szénatomos alifás alkoholban, így metanolban vagy etanolban vagy aromás szénhidrogénben, például benzolban reagáltatjuk egymással. A reagáltatást célszerűen katalitikus mennyiségű sav, így sósav vagy ecetsav jelenlétében végezzük.

A reakcióhőmérséklet tág határok között változhat, előnyösen azonban szobahőmérséklet és a visszafolytatás hőmérséklete között, legelőnyösebben a visszafolytatásnak megfelelő hőmérsékleten dolgozunk. A reakcióidő a hőmérséklet és egyéb reakciókörülmények, így a reagensek és a közeg függvénye.

Analóg szerkezetű vegyületek előállítását publikálta például W. Schneider és K. Schilken (Arch. Pharm. 299, 997 1966) homokalikotomin és oxovegyületek reagáltatásával. Crabb és munkatársai 1-(β -hidroxil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin hasonló gyűrűzárását formaldehiddel és p -nitrobenzaldehiddel végezték el (org. Magn. Res. 8, 258 (1976)) J. Chem. Soc. Perkin II, 1977, 370). A szerzők vizsgálták a termék térszerkezetét is. Biológiai hatást az előállított vegyületekkel kapcsolatban nem említettek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket megfelelő savakkal reagáltatva savaddíciós sókká alakíthatjuk. Erre a célra legelőnyösebbek a gyógyászatilag elfogadható savak.

A sóképzést közömbös szerves oldószerben, például 1–6 szénatomos alifás alkoholban végezhetjük úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet feloldjuk egy megfelelő oldószerben, majd addig adagoljuk a savat vagy a megfelelő oldószerrel készült oldatát, míg az elegy kémhatása enyhén savassá válik. Ezután a kivált savaddíciós só alkalmas módon, például szűréssel elkülönítjük a reakcióelegyből.

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületeket illetve sóikat kívánt esetben további tisztítási műveletnek, például átkristályosításnak vethetjük alá. Az átkristályosításra alkalmas oldószerek körét a kristályosítandó anyag oldhatósági és kristályosodási tulajdonságai szabják meg.

Kívánt esetben a savaddíciós só formájában kapott (I) általános képletű vegyületek ismert módon felszabadíthatók sóikból.

Mint már említettük, az (I) általános képletű vegyületekben az R^5 hidroxilcsoport kívánt esetben átalakítható az irodalomból ismert módon halogénné vagy benzoil-oxi-csoporttá.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket illetve gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is, oly módon, hogy az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját és adott esetben további gyógyhatású anyagokat a gyógyászatban szokásos vivő- és/vagy segédanya-

gokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A gyógyszerkészítmények kiszerelése során hordozóanyagként például vizet, zselatint, laktózt, tej-cukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olívaolaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyászati készítmények formájában, például szilárd (gömbölyített vagy szögletes tableta, draszté, kapszula, így kemény zselatin kapszula, pirula, kúp) vagy folyékony (például olajos vagy vizes oldat vagy szuszpenzió, emulzió, szirup, lágy zselatin kapszula, injektálható olajos vagy vizes oldat vagy szuszpenzió) alakban készíthetjük ki. A szilárd vívőanyag mennyisége széles határok között változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket, az ozmózis nyomás beállítására szolgálókat, puffereket, ízesítőszereket, illatanyagokat is tartalmazhatnak. A készítmények tartalmazhatnak továbbá adott esetben más gyógyászati értékes ismert vegyületeket is, anélkül, hogy szinergetikus hatás lépne fel. A készítményt előnyösen olyan dózisegységekben készítjük el, amely megfelel a kívánt beadási módszernek. A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel készítjük el, amelyek magukban foglalják például az alkotórészeknek a megfelelő készítmények kialakításához szükséges szitálását, keverését, granulálását és préselését vagy feloldását. A készítményeket további szokásos gyógyszeripari műveleteknek (például sterilizálás) is alávetjük.

Találmányunk további részleteit a következő példakkal szemléltetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra kívánnánk korlátozni.

Farmakológiai vizsgálatok

Vizsgálatainkhoz 18–22 g-os vegyesivarú CFLP (LATI) egereket és 160–180 g-os him Han. Wistar (LATI) patkányokat használtunk. A vizsgálandó anyagokat 30 mg/kg⁻¹-os dózisokban 5%-os TWEEN-80-at tartalmazó szuszpenzióban orálisan adagoltuk, a kísérletek előtt 1 órával.

Módszerek

1. Maximális elektroshock (egér)

A shockot cornealis elektródn keresztül alkalmazzuk (20 mA, 0,2 ms, HSE Schockgerät typ. 207). Védettnek tekintjük azokat az állatokat, amelyeknél a kezelés hatására a tónusos extenzoros görcsroham elmarad [Swinyard és társai: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106: 319 (1952)].

2. Metrazol-görcs (egér)

Az állatoknak előkezelés után 125 mg/kg pentiléntetrazolt adagoltunk s. c. Védettnek minősítettük azokat az állatokat, amelyeknél a) a klónusos, b) tónusos extenzoros görcsroham kimarad, és az állatok túlélők. Megfigyelési idő: 1 óra [Everett L. M. and Richards R. K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)].

3. Tetrabenazin-katalepszia gátló hatása

A vizsgálatokhoz 160–180 g-os him patkányokat használtunk. Az anyagokat tetrabenazin (30 mg/kg i. p.) adása előtt 1 órával adagoltuk. Katalepsiásnak minősítettük azokat az állatokat, amelyek mellő végtagjaikat 7 cm magas oszlopra téve bizarr testhelyzetüket 30 sec-on belül nem korrigálták [Delay J. a Deniker P.: Compt. Rend. Cong. Med. Alenistes Neuroloquistes 19, 497 (Luxemb.)].

4. Fájdalomcsillapító hatás mérés (egér)

Egereknek előkezelés után 1 órával fájdalomingerként 0,6%-os ecetsavat adagoltunk i. p. 0,3 ml-es volumenben. Writhing-szindróma gyakoriságát 30 percen át regisztráljuk. A kezelés hatására fellépő változást a kontroll csoportnál fellépő writhing-szindróma gyakoriságának átlagértékeihez viszonyítjuk és a különbséget %-ban adjuk meg [Koster R. és társai: Exp. Ther. 72: 74 (1941)].

5. Lázcillapító hatás (patkány)

Patkányoknál hyperthermiát sörélesztő szuszpenzióval (0,5% sörélesztő 1%-os gumiarábikum, 0,3 ml volumenben s. c.) indukálunk. Ezt követően 4 óra múlva kezeljük az állatokat a vizsgálandó anyagokkal és az állatok tracheális hőmérsékletét óránként 4 órán át ELAB termométerrel (typ. TE-3) regisztráljuk. A lázcillapító hatást azoknak az állatoknak a százalékaival fejezzük ki, melyeknél a kezelés hatására a hőmérséklet az oldószerezellel kezelt kontroll csoport hőmérsékletének átlagánál 1 °C-szal alacsonyabb [Nimegeers C. J. E. és társai: Arzneim. Forsch. 25: 15/9 (1975)].

6. Akut alkoholos intoxikáció

160–180 g-os him patkányokat az anyagok 30 mg/kg-os dózisával kezeltünk, majd 1 óra múlva etilalkohol 3,5 mg/kg dózisával intraperitoneálisan. Az állatok alvásidőjét regisztráltuk.

A 240, 1024-es jelzésű anyag fájdalomcsillapító hatása 2–3-szor erősebb, mint a Na-szaliciláté (I. táblázat).

Az 1024 jelzésű anyag fájdalomcsillapító hatása mellett szignifikánsan csökkenti az akut alkoholos intoxikációt (II. táblázat).

240 = 1-(hidroximetil)-4-(4-piridil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-dihidroklorid,
1024 = 1-(hidroximetil)-4-(fenil-etil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-dihidroklorid.

50 I. táblázat

Anyagok	Görcsgátló hatás		Anti-tetra-benazin hatás %	Fájdalomcsillapító hatás %	
	Max. elektroshock	Metrazol a b		ED ₅₀ (mg/kg)	Lázcillapító hatás %
240	–	– 24,0*	40,0	30,0	20,0
1024	–	– 20,0	20,0	50,0	20,0
Na-szalicilát	–	– 20,0	–	113,0	110,0*

– = hatástalan

* = ED₅₀ mg/kg p. o.

65

II. táblázat

Anyagok	Alkoholos alvásidő min ($\bar{x} \pm SE$)	%
Oldószer	113,2 $\pm$ 10,41	—
1024	66,8 $\pm$ 8,11	—41

3,5 g/kg etilalkohol adagolása előtt 1 órával kezeltük az állatokat a 1024-es anyag 30 mg/kg-os dózisával, orálisan.

1. példa

1-(Hidroxi-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

6 mmól (1,6 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 50 ml absz. benzolos szuszpenzióját 7 mmól (0,02 g) paraformaldehid 10 ml absz. metanolos szuszpenziójával elegyítjük. A reakcióelegyet katalitikus mennyiségű sósav vagy ecetsav jelenlétében 2 órát visszafolyáson tartjuk, majd a kapott halványsárga oldatot vízsugárvákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajos termék kevés acetonnal eldörzsölve kristályosodik.

Hozam: 89%.

Op.: 125–127 °C (aceton/éter)

Analízis eredmények a $C_{13}H_{21}NO_4$ (279, 32) összegképlet alapján:

számított: C = 64,50%, H = 7,58%, N = 5,01%;
talált: C = 64,92%, H = 7,14%, N = 5,16%.

Analóg módon állítható elő a megfelelő dietoxi-analóg, 85%-os kitermeléssel.

Olvadáspont: 143–147 °C (etanol/éter)

Analíziseredmények a $C_{17}H_{23}NO_4$ (307, 39) összegképlet alapján:

számított: C = 66,43%, H = 8,20%, N = 4,65%;
talált: C = 66,15%, H = 8,66%, N = 4,68%.

10

2. példa

1-(Hidroxi-metil)-4-fenil-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

10 mmól (2,8 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint és 11 mmól (1,17 g) frissen desztillált benzaldehidet 50 ml absz. benzolban katalitikus mennyiségű sósav vagy ecetsav jelenlétében 4 órán át visszafolyatás mellett forralunk. Az oldószer ledesztillálása után kapott halványsárga olajat éterral eldörzsölve kristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

Hozam: 70%.

Op.: 94–97 °C.

Hasonló módon készítettük az 1. táblázatban megadott további (I) általános képletű vegyületeket.

30

I. táblázat

(I/1) általános képletű vegyületek

A példa száma	$R^1 = R^2$	R^3	R^4	Összegképlet Molekulásúly	Op. °C Oldószer	Analízis % Számított Talált	Hozam %	Meg- Példa jegy- zések
3.	$C_2H_5O—$	$—CH_2—CH_3$	H	$C_{19}H_{29}NO_4$ 333,45	111–113 éter	C: 68,03 H: 8,71 N: 4,17	68,43 9,05 4,10	71 2
4.	$C_2H_5O—$	$—CH \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	H	$C_{20}H_{31}NO_4$ 349,47	113–115 benzol- petrol- éter	C: 68,74 H: 8,94 N: 4,01	69,30 8,57 4,18	63 2
5.	$C_2H_5O—$	3'-ciklo- hexenil	H	$C_{23}H_{33}NO_4$ 387,50	233–234 aceton- éter	C: 71,28 H: 8,58 N: 3,61	71,24 8,89 3,31	73 2
6.	$C_2H_5O—$	$—C_6H_5$	H	$C_{23}H_{29}NO_4$ 383,49	94–97 etanol- éter	C: 72,04 H: 7,62 N: 3,65	71,62 7,58 3,54	70 2
7.	$CH_3O—$	$—C_6H_5$	$—CH_3$	$C_{22}H_{25}NO_4$ 370,45	197–201 n. hexán- aceton	C: 71,32 H: 7,62 N: 3,78	71,53 7,39 3,56	10 3
8.	$CH_3O—$	$—C_6H_4OCH_3$ (p)	H	$C_{22}H_{27}NO_5$ 385,46	140–143 etanol- éter	C: 68,55 H: 7,06 N: 3,65	68,31 6,87 3,52	42 2
9.	$CH_3O—$	$—C_6H_2(OCH_3)_3$ (m.p.m)	H	$C_{24}H_{31}NO_7$ 445,50	202–204 benzol	C: 64,70 H: 7,01 N: 3,14	65,06 7,34 3,08	90 2
10.	$C_2H_5O—$	$—C_6H_2(OCH_3)_3$ (m.p.m)	H	$C_{26}H_{35}NO_7$ 473,55	214–217 metanol- éter	C: 65,94 H: 7,45 N: 2,96	66,02 7,81 3,28	84 2

1. táblázat folytatása

A példa száma	R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Összegképlet Molekulasúly	Op. °C Oldószer	Analízis % Számított Talált	Hozam %	Példa jegyzés
11.	CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₆ 400,44	183–186 etanol-éter	C: 62,99 H: 6,04 N: 7,00	62,57 6,33 6,80	70 2
12.	C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	H	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₆ 428,49	202–203 etanol	C: 64,47 H: 6,59 N: 6,54	64,72 6,91 6,38	85 2
13.	CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ Cl (p)	H	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₄ 389,88	160–163 aceton	C: 64,69 H: 6,20 N: 6,59	64,31 6,54 6,62	90 2
14.	C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ Cl (p)	H	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₄ 417,94	164–166 etanol	C: 66,10 H: 6,75 N: 3,35	66,60 6,36 3,12	83 2
15.	CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ Cl ₂ (m,p)	H	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ NO ₄ 424,32	157–160 etanol	C: 59,44 H: 5,46 N: 3,30	59,64 5,72 3,11	73 2
16.	CH ₃ O—	-2-piridil	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ 356,43	235–236 éter	C: 67,40 H: 7,79 N: 7,86	67,46 7,26 7,77	85 2
17.	C ₂ H ₅ O—	2-piridil	H	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ 384,48	228–230 aceton-éter	C: 68,72 H: 7,34 N: 7,28	68,80 7,57 7,81	78 2
18.	C ₂ H ₅ O—	2-furil	H	C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ 373,45	97–100 etanol-éter	C: 67,52 H: 7,29 N:	66,84 7,86	57 2

19. példa

1-(Hidroxi-metil)-4,4-butilén-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]-oxazino[4,3-a]izokinolin

40

0,01 mól (2,7 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint és 0,03 mól (2,9 g) ciklohexanont 100 ml absz. benzolban katalitikus mennyiségű sósav vagy ecetsav jelenlétében 36 órán át vízszeparátor alkalmazásával forralunk. Ezután a benzol és a ciklohexanon feleslegét vákuumban ledestilláljuk. A visszamaradó sárga színű olajat éter-petroléterből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

Hozam: 49%

Olvadáspont: 129–132 °C

Hasonló módon állítottuk elő az 1-(hidroxi-metil)-4-metil-4-fenil-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolint, acetofenon alkalmazásával.

45

50

55

Hozam: 10%

Olvadáspont: 197–201 °C

20. példa

1-(Hidroxi-metil)-9,10-dialkoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-hidrokloridok

Az 1–21. példa szerint előállított 1-(hidroxi-metil)-9,10-dialkoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]-oxazino[4,3-a]izokinolinokat absz. etanolos sósavban oldjuk, majd zavarosodásig absz. étert adva hozzá, egy éjszakai állás után a kivált kristályokat szűrjük. A hozamok közel kvantitatívak.

Az így előállított vegyületek fizikai és analitikai adatait a 2. táblázat tartalmazza.

(I/1) általános képletű vegyületek HCl sói

$R^1 = R^2$	R^3	R^4	Összegképlet Molekulásúly	Op. °C Oldószer	Analízis % Számított Talált	
CH ₃ O—	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₄ 315,80	129–131 absz. metanol-éter	C: 57,05 H: 7,02 N: 4,42	56,60 7,31 4,61
C ₂ H ₅ O—	H	H	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₄ 343,85	167–170 absz. etanol-éter	C: 59,38 H: 7,62 N: 4,07	59,92 7,79 3,96
C ₂ H ₅ O—	—CH ₂ —CH ₃	H	C ₁₈ H ₃₀ ClNO ₄ 371,91	168–174 absz. etanol-éter	C: 61,36 H: 8,13 N: 3,76	61,46 8,67 3,87
CH ₃ O—	—(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₄ 357,87	147–149 absz. etanol	C: 60,41 H: 7,88 N: 3,91	59,93 7,78 3,83
C ₂ H ₅ O—	—CH $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	H	C ₂₀ H ₃₂ ClNO ₄ 385,93	161–165 absz. etanol	C: 62,24 H: 8,36 N: 3,63	62,70 8,29 3,83
C ₂ H ₅ O—	3-ciklohexenil	H	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₄ 423,97	162–167 etanol-éter	C: 65,15 H: 8,08 N: 3,30	65,71 8,18 3,01
CH ₃ O—	—(CH ₂) ₅ —		C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₄ 383,98	202–204 metanol-éter	C: 62,57 H: 7,88 N: 3,65	62,16 7,83 4,05
CH ₃ O—	—C ₆ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₄ 391,89	197–200 absz. etanol-éter	C: 64,36 H: 6,69 N: 3,57	63,98 7,00 3,27
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₅	H	C ₂₃ H ₃₀ ClNO ₄ 419,95	184–187 absz. etanol-éter	C: 65,78 H: 7,20 N: 3,33	65,59 7,34 3,20
CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₄ 405,93	197–199 absz. etanol-éter	C: 65,10 H: 6,95 N: 3,45	64,46 7,46 3,33
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄ 433,98	179–182 absz. etanol-éter	C: 66,42 H: 7,43 N: 3,23	66,49 7,57 3,11
CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>m</i>)	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₄ 405,91	140–142 absz. etanol	C: 65,09 H: 6,95 N: 3,45	64,94 7,32 3,72
CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₅ 421,93	183–185 absz. metanol-éter	C: 62,63 H: 6,69 N: 3,32	62,77 6,87 3,45
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₅ 449,98	178–180 etanol-éter	C: 64,06 H: 7,17 N: 3,11	63,77 7,15 2,87
CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>m</i>)	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₅ 421,91	164–167 absz. etanol	C: 62,63 H: 6,69 N: 3,32	61,93 7,03 3,82
CH ₃ O—	—C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ (<i>m. p. m.</i>)	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₇ 481,97	191–192 absz. etanol	C: 59,80 H: 6,69 N: 2,91	58,86 7,20 2,52
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ (<i>m. p. m.</i>)	H	C ₂₆ H ₃₆ ClNO ₇ 510,01	183–186 absz. etanol	C: 61,23 H: 7,12 N: 2,75	61,21 7,76 2,72

2. táblázat folytatása

R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Összegképlet Molekulasúly	Op. °C Oldószer	Analízis % Számított Talált	
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ NO ₂ (p)	H	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ 464,95	150–153 absz. etanol	C: 59,42 H: 6,29 N: 6,02	59,18 6,62 6,13
CH ₃ O—	—C ₆ H ₄ Cl (p)	H	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ NO ₄ 426,34	196–199 absz. etanol-éter	C: 59,16 H: 5,91 N: 3,28	58,87 6,00 3,44
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₄ Cl (p)	H	C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ NO ₄ 454,40	162–166 absz. etanol	C: 60,80 H: 6,43 N: 3,08	60,77 6,41 3,59
CH ₃ O—	—C ₆ H ₃ Cl ₂ (m. p)	H	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₃ NO ₄ 460,78	137–140 absz. etanol	C: 54,74 H: 5,25 N: 3,04	55,17 5,78 2,92
C ₂ H ₅ O—	—C ₆ H ₃ Cl ₂ (m. p)	H	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₃ NO ₄ 488,83	185–189 absz. metanol-éter	C: 56,51 H: 5,77 N: 2,87	56,53 6,20 2,24
CH ₃ O—	2-piridil	H	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ 429,35	168–172 aceton-éter	C: 55,95 H: 6,10 N: 6,52	55,47 6,59 6,54
C ₂ H ₅ O—	2-piridil	H	C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ 457,41	181–184 etanol-éter	C: 57,77 H: 6,61 N: 6,12	57,23 7,05 5,30
CH ₃ O—	—(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₃ H ₃₀ ClNO ₄ 419,94	154–155 absz. etanol	C: 65,77 H: 3,34 N: 7,20	65,79 3,98 7,55
C ₂ H ₅ O—	—(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₅ H ₃₄ ClNO ₄ 447,98	173–176 absz. etanol	C: 67,02 H: 7,65 N: 3,13	67,21 7,42 3,09

21. példa

1-(Klór-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oxazino[4,3-a]izokinolin-hidroklorid

0,01 mól (3,08 g) 1-(Hidroxi-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolint 50 ml absz. benzolban oldunk, az oldathoz jeges hűtés és keverés közben 0,05 mól (6 g) szulfonil-(di)kloridot csepegtetünk. Ezután a reakcióelegyet 3 órán át enyhe visszafolyáson tartjuk. Csökkentett nyomáson ledesztillálva az oldószer és a szulfonil-(di)klorid feleslegét, a kapott barna olajat kevés éterrel eldörzsölve a cím szerinti termék kristályosodik. Hozam 37%.

Analízis a C₁₇H₂₁Cl₂NO₃ (362,30) alapján:
Számított: C 56,36; H 6,98; N 3,86%.
Talált: C 56,38; H 6,64; N 3,62%.
Olvadáspont: 149–153 °C (etanol/éter)

22. példa

1-(Hidroxi-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

6 mmól (1,6 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolint 10 ml vizes

40 formaldehiddel (30–35% formaldehid) fél órát kevertetünk. Ezután a reakcióelegyet 10 ml 30%-os nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal kiztraháljuk. Az egyesített extraktumot szárítjuk, bepároljuk. Hozam: 89%.

Op.: 126–127 °C (aceton-éter).

Az 1. példa szerint készült termékkel nem ad op depressziót, és spektrális adatai is egyezők.

23. példa

1-(Hidroxi-metil)-4-fenil-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

5 mmól (1,47 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolint és 5,5 mmól (0,84 g) benzaldehid-dimetilacetált 50 ml etanolban forralunk. A gyűrűzárást egy csepp etanolos sósav, vagy ecetsav hozzáadásával katalizáljuk. A reakció lejátszódása után (4–6 óra) az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott halványsárga olajat éterrel eldörzsölve kristályosítjuk. Hozam: 56%. Op.: 93–96 °C. Az ily módon készült vegyület nem ad olvadáspontdepressziót a 6. példa szerint készült termékkel.

24. példa

1-(Hidroxi-metil)-4-fenil-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

A 22. példa szerint készült 5,5 mmól benzaldehyd-diacetátot alkalmazva. Hozam: 47%. Op.: 93–95 °C.

Az ily módon készült vegyület nem ad olvadáspont depressziót a 6. és a 23. példa szerint készült vegyülettel.

25. példa

1-(Benzoil-oxi-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

0,01 mól (4,08 g) 1-[1'-(Benzoil-oxi-metil)-1'-(hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 30 ml 36%-os vizes formaldehydoldatban szobahőmérsékleten 4 órán át keverünk. A reakcióelegy szárazra párolása után kapott elegy acetone és éter elegyének hozzáadása hatására kristályosodik. Hozam: 82%.

Op.: 142–143 °C (diizopropil-éter-etanol).
Analíziseredmények a $C_{18}H_{29}NO_5$ (459,52) összegképlet alapján:
számított: C 73,18%, H 6,36%, N 3,05%;
talált: C 73,00%, H 6,23%, N 2,68%.

26. példa

1-(Benzoil-oxi-metil)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

0,01 mól (2,79 g) 1-(Hidroxi-metil)9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolint 30 ml absz. piridinben 0,012 mól (1,69 g) benzoil-kloriddal 3 órán át forralunk. A reakcióidő lejártá után az elegyet 100 g jégre öntjük. A kristályosan kivált terméket szűrjük, vízzel mosuk, diizopropil-éter és etanol elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 55%.

A vegyület olvadáspontja és spektroszkópiai adatai megegyeznek a 25. példa szerint készített vegyület adataival.

27. példa

1-(Hidroxi-metil)-4-metil-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahidro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin

0,01 mól (2,67 g) 1-[bisz(Hidroxi-metil)-metil]-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint 30 ml etanolban oldunk és 0,015 mól acetaldehyddel 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet szárazra párolva kristályos végterméket kapunk. Etil-acetátból kristályosítva az olvadáspont 140–141 °C.

Analíziseredmények a $C_{16}H_{23}NO_4$ (293,35) összegképlet alapján:

számított: C 65,50%, H 7,90%, N 4,78%;
talált: C 65,42%, H 7,86%, N 4,90%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű [1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-származékok – a képletben R^1 és R^2 egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkoxycsoportot jelent, R^3 jelentése hidrogénatom, 1–5 szénatomos alkil-, 3–6 szénatomos cikloalkenil-, adott esetben 1–2 halogénatommal, 1 vagy 3 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy egy nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport, az alkilrészen 1–4 szénatomos fenil-alkil-csoport, furil- vagy pirdilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^3 és R^4 egymáshoz kapcsolódva egy $-(CH_2)_n$ -csoportot alkot, ahol n értéke 3 és 7 közötti egész szám, R^5 jelentése hidroxilcsoport, halogénatom vagy benzoil-oxi-csoport, és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1 és R^2 a tárgyi körben megadott jelentésű, R^5 hidroxilcsoportot vagy benzoil-oxi-csoportot jelent – vagy savaddíciós sóját egy (III) általános képletű vegyülettel – R^3 és R^4 a tárgyi körben megadott jelentésű,
- Z 1–4 szénatomos alkil- vagy alkanoilcsoportot jelent, W 1–4 szénatomos alkoxi- vagy alkanoil-oxi-csoportot képvisel, vagy Z és W együtt egy második vegyértékvonalat képez – reagáltatjuk, és kívánt esetben egy kapott, (I) általános képletű vegyületben az R^5 hidroxilcsoportot egy halogénezőszerezrel, előnyösen egy szulfinil-halogeniddel halogénatomra vagy egy benzoilezőszerezrel, előnyösen benzoil-kloriddal benzoilcsoportra cseréljük, és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet használunk, amelyben Z és W együttesen egy vegyértékvonalat képez, R^3 és R^4 az 1. igénypontban megadott jelentésű.
3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű [1,3]oxazino[4,3-a]izokinolin-származékot vagy gyógyszerként elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos vízóanyagokkal és adott esetben egyéb, szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

