



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225598
(11) (B1)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 03 11 82
(21) PV 7825-82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 217/02

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 30 09 85

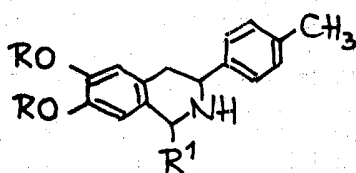
(75)

Autor vynálezu

VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
DLABAČ ANTONÍN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Trisubstituované 3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny a jejich soli

Vynález se týká trisubstituovaných 3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl a R¹ je atom vodíku, methyl nebo 3,4-dimethoxybenzyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli projevují v biologických testech farmakodynamickou a antimikrobiální účinnost, takže mohou nalézt použití jako léčiva. Některé z nich působí centrálně tlumivě a potencují kateleptický účinek neuroleptik, takže lze předpokládat jejich použitelnost v neurologii a psychiatrii. Jiné snižují krevní tlak, takže mohou nalézt uplatnění v terapii hypertenze.

nické choroby. Jsou účinné též lokálně anesteticky (použití k místnímu znecitlivění v chirurgii) a protikřečově (použití v léčbě epilepsie). Konečně v testech in vitro vykazují antimikrobiální účinky, které naznačují jejich použitelnost v chemoterapii invazivních chorob. Nyní k vlastnostem jednotlivých látek podle vynálezu.

6,7-Dimethoxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin byl testován jako hydrochlorid. Při intravenosním podání myším vykazuje akutní toxicitu charakterisovanou hodnotou LD₅₀ 37,5 mg/kg. V koncentraci 0,5 až 1 % působí lokálně anesteticky v testu rohovkové anestezie na králičím oku. V intravenosních dávkách vyšších než 7 mg/kg vykazuje nazečnou centrálně stimulační účinnost u myši (zvyšuje spontánní motilitu). V koncentracích 100 µg/ml působí inhibičně proti růstu *Saccharomyces pasteurianus*, *Trichophyton mentagrophytes* a *Aspergillus niger* (specifické zaměření vůči kvasinkám a nižším houbám).

6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin byl testován rovněž jako hydrochlorid. Jeho akutní toxicita u my-

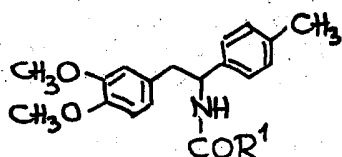
ší při orálním podání je velmi nízká, $LD_{50} = 1 \text{ g/kg}$. V koncentracích $100 \text{ } \mu\text{g/ml}$ působí látka inhibičně na růst těchto mikroorganismů jako látka předešlá.

6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin byl testován rovněž jako hydrochlorid. Látka je téměř netoxická. Při orálním podání myším je LD_{50} vyšší než 2500 mg/kg . V orální dávce 300 mg/kg působí inhibičně vůči křečovému účinku pentetrazolu. Centrálně tlumivé působení u myši se projevuje až při dávkách vyšších než 300 mg/kg orálně (útlum motility). V koncentracích $100 \text{ } \mu\text{g/ml}$ inhibuje růst *Saccharomyces pasteurianus*, *Candida albicans* a *Aspergillus niger*; růst *Trichophyton mentagrophytes* je inhibován již koncentrací $50 \text{ } \mu\text{g/ml}$.

6,7-Dihydroxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin byl testován jako hydrobromid. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 75 \text{ mg/kg}$ i. v. Intravenosní dávka $7,5 \text{ mg/kg}$ působí signifikantní poklesy krevního tlaku u normotenzních krys. Intravenosní dávky 10 až 15 mg/kg výrazně potlačují trvání thiopentalového spánku u myši, což naznačuje tranquilizační působení. Toto se projevuje inhibicí motility myši při dávkách vyšších než 15 mg/kg i. v. Látka inhibuje růst dále uvedených organismů v koncentracích uvedených v $\mu\text{g/ml}$: *Staphylococcus pyogenes aureus* 50, *Pseudomonas aeruginosa* 50, *Proteus vulgaris* 100, *Mycobacterium tuberculosis* 100, *Saccharomyces pasteurianus* 100, *Trichophyton mentagrophytes* 100.

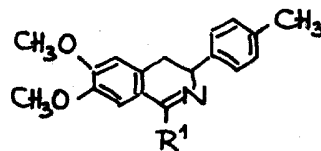
6,7-Dihydroxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin byl testován jako hydrobromid. Akutní toxicita u myši je vyšší než 500 mg/kg p. o. (tato dávka je ještě netoxická, t. j. nedochází k hynutí ani části myši). V orální dávce 25 mg/kg látka potlačuje katalépsii u krys navozenou perfenazinem; má tedy prokataleptogenní působení. V dále uvedených koncentracích (v $\mu\text{g/ml}$) působí inhibičně vůči těmto mikroorganismům: *Streptococcus } \beta\text{-haemolyticus}* 100, *Streptococcus faecalis* 100, *Saccharomyces pasteurianus* 100, *Trichophyton mentagrophytes* 50, *Candida albicans* 100, *Aspergillus niger* 100.

Látky vzorce I podle tohoto vynálezu jsou přístupné z N-acylderivátů 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethylaminu vzorce II,



(II)

ve kterém R^1 značí totéž jako ve vzorci I, které se v prvním stupni cyklisují Bischler-Napieralského reakcí na 3,4-dihydroisochinolinové deriváty obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R^1 značí opět totéž jako ve vzorci I. Těto cyklisace se dosáhne zahříváním látek II s oxychloridem fosforečným nebo jeho směsí s oxidem fosforečným v toluenu. Výchozí amidy vzorce II jsou vesměs látky nové a způsoby jejich přípravy jsou popsány v příkladech.

V druhém stupni se látky vzorce III redukuje hydridem sodnoboritým, s výhodou v ethanolu, na tetrahydroisochinoliny, které již odpovídají obecnému vzorci I, avšak s omezením významu R na methylovou skupinu. Meziproducty vzorce III jsou zčásti nestálé a je tudíž výhodné je případně neisolovat v čistém stavu, ale v surovém stavu přímo podrobit redukci hydridem sodnoboritým, jak je to popsáno v příkladech.

Pokud je zapotřebí připravit látky vzorce I, kde $R = H$, je nutné použít ještě dalšího reakčního stupně, který spočívá v demethylaci látek vzorce I, kde $R = \text{methyl}$. K této demethylaci lze použít buď zahřívání s kyselinou bromovodíkovou nebo velmi selektivní a šetrné metody, která spočívá v reakci s bromidem boritým v chloroformu nebo dichlormethanu při teplotě místnosti. Touto poslední reakcí resultuje obvykle bromoboritý ester žádané látky, který je nutno rozložit na volný fenolický derivát, k čemuž obvykle postačí zahřátí s ethanollem. Krystalizací z tohoto rozpouštědla pak přímo vzniká hydrobromid žádaného fenolického aminu. Další podrobnosti provedení přípravy látek vzorce I vyplývají z dále uvedených příkladů.

Látky podle vynálezu i meziproducty vzorce II a III jsou látky nové, jejichž identita byla zajištěna jednak analyticky, jednak pomocí spektrálních metod.

Příklad 1

6,7-Dimethoxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Směs $29,9 \text{ g}$ N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/formamidu, 150 ml toluenu a 100 ml oxychloridu fosforečného se míchá a vaří $4,5 \text{ h}$ pod zpětným chladičem. Potom se za chlazení nalije do $1,5 \text{ l}$ 2M-HCl. Vyloučený hydrochlorid 6,7-dimethoxy-3-(4-tolyl)-3,4-dihydroisochinolínu se izoluje filtrací, promyje se ethanollem a etherem a vy-

suší; 21 g (66 %), t. t. 187,5 až 188 °C. Látka se čistí krystalisací ze směsi ethanolu a etheru. Kyselý vodný filtrát se zalkalísuje 10% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Extrakt poskytne vysušením a odpařením 4,0 g base 6,7-dimethoxy-3-(4-tolyl)-3,4-dihydroisochinolinu, čímž se celkový výtěžek zvýší na 80 %. Krystalisací ze směsi cyklohexanu a malého množství ethanolu se získá base v analyticky čistém stavu a taje při 92 až 94 °C.

Roztok 146 g předešlého hydrochloridu ve 3 l ethanolu se zneutralisuje 5M-NaOH na pH 6,5 a za míchání se během 1 h po malých částech přidá 59 g hydridu sodnoboritého. Směs se potom vaří 6 h pod zpětným chladičem, většina ethanolu se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozloží přidáním 500 ml vody. Přidá se 500 ml 1M-NaOH a extrahuje se toluenem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným, odpaří za sníženého tlaku, zbylý olej se rozpustí v 1 l ethanolu a k roztoku se přidá slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru. Stáním vykrystaluje 147 g (100 %) hydrochloridu žádaného 6,7-dimethoxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 255 až 257 °C.

Použitý výchozí N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/formamid je látkou novou, která se připraví např. dále uvedeným způsobem:

K míchané suspensi 450 g bezvodého chloridu hlinitého v 700 ml toluenu se během 3 h přikape při 15 °C roztok 430 g homoveratroylchloridu (Haworth R. D. a spol., J. Chem. Soc. **125**, 1686, **1924**) v 800 ml toluenu, směs se míchá 6,5 h při 15 °C, ponechá se při teplotě místnosti přes noc a potom se rozloží vlitím do směsi 5 l 5M-HCl a 5 kg ledu. Směs se míchá 45 min. a po roztání ledu se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 387 g (72 %) surového krystalického 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-4'-methylacetofenonu tajícího při 98 až 102 °C (jihnutí od 94 °C). Tato látka je dostatečně čistá pro další zpracování. Pro charakterisaci lze krystalisací vzorku z methanolu získat zcela čistou látku tající při 104 až 105,5 °C. Rovněž pro charakterisaci lze připravit reakcí tohoto ketonu s hydrochloridem hydroxylaminu ve vroucím ethanolu za přítomnosti hydrogenuhlíčitanu sodného vzorek oximu, který krystaluje z vodného ethanolu a taje při 113 až 115,5 °C.

Směs 270 g předešlého ketonu, 680 g formamidu a 140 g 98% kyseliny mravenčí se zvolna zahřívá až do dosažení teploty 170 až 180 °C, při které se směs udržuje po dobu 12 h. Po ochlazení se směs zředí 3 l vody při 60 °C, míchá se 1 h, ochladí na 30 °C a vyloučený pevný N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/formamid se odsaje, promyje

vodou a vysuší. Získá se v téměř teoretickém výtěžku 297 g a taje při 128 až 131 °C. Pro další práci je takto dostatečně čistý. Pro charakterisaci lze vzorek vyčistit krystalisací z vodného methanolu; taje potom při 134 až 135 °C.

Příklad 2

6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Směs 31 g N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/acetamidu, 150 ml toluenu a 150 g oxychloridu fosforečného se vaří 3,5 h pod zpětným chladičem; po ochlazení se vlije do 1 l 1M-HCl za chlazení. Oddělená vodná vrstva se při 10 °C zalkalísuje 5M-NaOH a vyloučená base 6,7-dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-3,4-dihydroisochinolinu se izoluje extrakcí chloroformem; 14 g (48 %), t. t. 126,5 až 128 °C (cyklohexan). Neutralisací chlorovodíkem ve směsi 96% ethanolu a etheru poskytuje monohydrát hydrochloridu, který krystaluje z 96% ethanolu a taje při 178 až 183 °C.

K míchanému roztoku 5,0 g předešlé base ve 150 ml ethanolu se zvolna přidá 2,0 g hydridu sodnoboritého. Směs se vaří 30 min. pod zpětným chladičem, ochladí se, okyselí zředěnou kyselinou solnou a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozloží 200 ml 2,5M-NaOH a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu a k roztoku se přidá slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru. Vykrystaluje 5,0 g (88 %) hydrochloridu žádaného 6,7-dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, který taje při 245 až 246 °C. Třemi krystalisacemi z ethanolu se získá 3,0 g produktu s konstantní teplotou tání 252 až 253 °C za rozkladu, který je nutno považovat za jeden homogenní racemát žádané látky.

Použitý výchozí N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/acetamid je látkou novou, kterou lze získat např. dále uvedeným postupem:

Směs 297 g N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/formamidu (viz příklad 1), 350 ml ethanolu a 310 g 85% hydroxidu draselného se míchá a vaří 3 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 °C. Zředí se potom 1,5 l vody a base se extrahuje etherem. Extrakt se vysuší uhličitánem draselným a odpaří. Získá se 252 g (93 %) olejovitého 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethylaminu, který se rozpustí v 500 ml ethanolu, přidá se slabý přebytek roztoku chlorovodíku v etheru a ještě 1 l etheru. Stáním a chlazením se vyloučí 240 g (78 %) krystalického hydrochloridu, který taje při 228 až 229,5 °C a je prakticky čistý a vhodný k dalšímu zpracování.

Ke směsi 154 g předešlého hydrochloridu a 600 ml pyridinu se za míchání přikape během 1 h 260 g acetanhydridu při 25 až 30 °C. Směs se míchá 3 h při teplotě místnosti a po-

nechá v klidu přes noc. Potom se část pyridinu odpaří ve vakuu a zbytek se nalije do 1,5 l vody. Po několika hodinách stání se vyloučený N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/acetamid zfiltruje, promyje se vodou a vysuší. Získá se ve výtěžku 155 g (93 %) a po krystalisaci z benzenu taje při 167,5 až 168,5 °C.

Příklad 3

6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Směs 125 g N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl/acetamidu (viz příklad 2), 600 ml toluenu, 400 ml oxychloridu fosforečného a 40 g oxidu fosforečného se míchá a vaří 4 h pod zpětným chladičem. Potom se ve vakuu odpaří a odpařování se opakuje po přidání 500 ml benzenu. Zbytek se rozpustí v 1 l ethanolu, roztok se za chlazení zneutralisuje 500 ml 2,5M-NaOH (pH 6,5) a za míchání se k němu během 30 min zvolna přidá 50 g borohydridu sodného. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, odpaří se ve vakuu, k zbytku se přidá 200 ml 5M-NaOH a extrahuje se benzenem. Extrakt se protřepe s mírným přebytkem 1M-HCl a vyloučený hydrochlorid žádané látky se zfiltruje; 80 g (60 %), t. t. 250 až 258 °C. Rekrystalisací z ethanolu se získá produkt tající za rozkladu při 252 až 253 °C, který je identický s produktem, získaným podle příkladu 2.

Příklad 4

6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Směs 90 g N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl-/3,4-dimethoxyfenylacetamidu, 400 ml toluenu, 300 ml oxychloridu fosforečného a 30 g oxidu fosforečného se vaří 4 h pod zpětným chladičem a odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 1,5 l ethanolu, roztok se zneutralisuje 350 ml 5M-NaOH a za míchání se během 30 min. zvolna přidá 30 g borohydridu sodného. Směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem, odpaří se ve vakuu, zbytek se zalkalisuje 5M-NaOH a base se extrahuje benzenem. Extrakt se protřepe s mírným přebytkem 1M-HCl a vyloučený hydrochlorid žádané látky se po několika hodinách stání odsaje, promyje směsí ethanolu a etheru a vysuší. Získá se 61 g (65 %) hydrochloridu, který taje za rozkladu při 217 až 218,5 °C. Třemi krystalisacemi z 80% ethanolu se

získá látka s konstantní teplotou tání 220 až 221 °C za rozkladu. Tato látka je zřejmě jedním homogenním racemátem.

Použitý výchozí N-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethyl-/3,4-dimethoxyfenylacetamid je novou látkou, kterou lze připravit např. tímto postupem:

Ke směsi 62 g hydrochloridu 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(4-tolyl)ethylaminu (příklad 2) a 300 ml pyridinu se přikape za míchání během 7,5 h při 60 až 70 °C roztok 58 g homoveratroylchloridu ve 100 ml toluenu. Po ochlazení se směs zbaví odpařením ve vakuu většiny pyridinu, zbytek se rozloží 500 ml vody a vyloučený žádaný amid se odsaje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z 1 l toluenu. Získá se ve výtěžku 73 g (82 %), t. t. 152 až 155 °C a po ztuhnutí znovu 163 až 164 °C.

Příklad 5

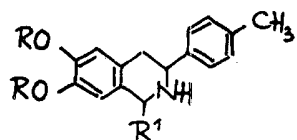
6,7-Dihydroxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Směs 18 g hydrochloridu 6,7-dimethoxy-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (příklad 1) a 200 ml 46% kyseliny bromovodíkové se míchá 6,5 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 100 °C. Potom se chladí 12 h na 0 °C. Vykřystaluje 18 g (95 %) hydrobromidu žádané látky, který krystaluje z 95% ethanolu a taje při 262 až 264 °C.

Příklad 6

6,7-Dihydroxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin. Hydrochlorid 6,7-dimethoxy-1-methyl-3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (příklad 2) (34 g) se rozloží 200 ml 20% vodného amoniaku a uvolněná base se extrahuje chloroformem; získá se jako 31 g oleje. Rozpustí se v 300 ml chloroformu a k roztoku se za míchání při 0 °C během 1 h přikape roztok 100 g bromidu boritého ve 150 ml chloroformu. Míchá se 6 h při teplotě místnosti, během 30 min. se přikape 300 ml ethanolu a směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 250 ml vroucího ethanolu a po částečném ochlazení se navodí krystalisace přidávkem 250 ml etheru. Získá se 21 g (78 %) hydrobromidu žádané látky, který taje za rozkladu při 254 až 257 °C. Tento produkt se jeví být jedním homogenním racemátem, protože opakovanou krystalisací ze směsi ethanolu a etheru teplota tání stoupne pouze na 257 až 259 °C za rozkladu a dále se již nemění.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Trisubstituované 3-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliny obecného vzorce I,



(I),

ve kterém R značí atom vodíku nebo methyl a R¹ je atom vodíku, methyl nebo 3,4-dimethoxybenzyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými kyselinami.