



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl. 3: C 07 D 217/24

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

617 925

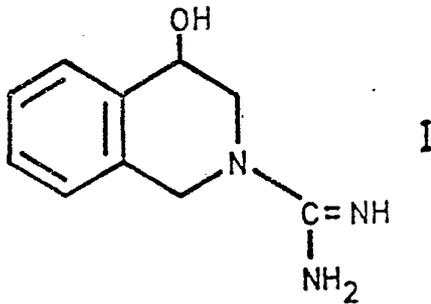
<p>⑳ Gesuchsnummer: 1978/76</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 18.02.1976</p> <p>③① Priorität(en): 13.03.1975 GB 10534/75</p> <p>㉔ Patent erteilt: 30.06.1980</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.06.1980</p>	<p>⑦③ Inhaber: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel</p> <p>⑦② Erfinder: Robert John Francis, Harpenden/Herts (GB) John Glyn Allen, St. Albans/Herts (GB)</p>
---	--

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.**

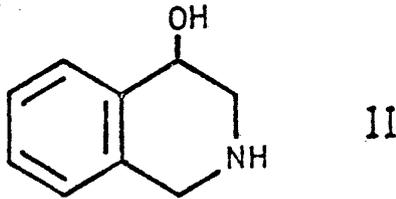
⑤⑦ 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin sowie dessen Säureadditionssalze besitzen hypotensive Eigenschaften und eignen sich demnach zur Behandlung von Bluthochdruck. Die Stoffe werden durch Umsetzen von 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin oder einem Säureadditionssalz davon mit einer die Amidinogruppe abgebenden Verbindung hergestellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel

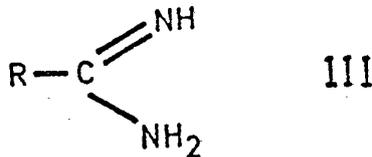


sowie von Säureadditionssalzen dieses Amidins, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel



oder ein Säureadditionssalz diesesamins mit einer die Amidinogruppe abgebenden Verbindung umgesetzt und dass man erwünschtenfalls ein erhaltenes Säureadditionssalz in ein anderes Säureadditionssalz oder in die freie Base und eine erhaltene freie Base in ein Säureadditionssalz umwandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin mit einem Säureadditionssalz eines Harnstoffderivates der allgemeinen Formel

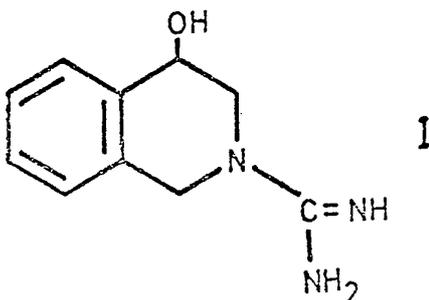


in der R eine Niederalkylmercapto- oder Niederalkoxygruppe darstellt, zu einem Säureadditionssalz des 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins umgesetzt.

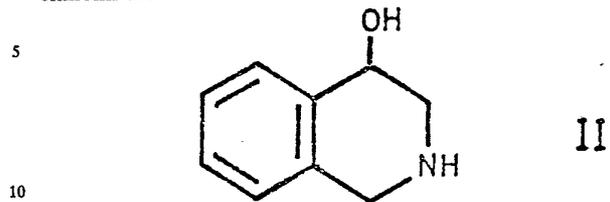
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinsulfat mit S-Methyl-isothioharnstoff zu 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-sulfat umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin oder ein Säureadditionssalz diesesamins mit Cyanamid umsetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel



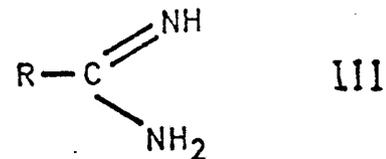
sowie Säureadditionssalzen dieses Amidins, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel



oder ein Säureadditionssalz diesesamins mit einer die Amidinogruppe abgebenden Verbindung umgesetzt, und dass man erwünschtenfalls ein erhaltenes Säureadditionssalz in ein anderes Säureadditionssalz oder in die freie Base und eine erhaltene freie Base in ein Säureadditionssalz umwandelt.

Das als Ausgangsverbindung der Formel II eingesetzte 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ist eine bekannte Verbindung, die zum Beispiel dadurch hergestellt werden kann, dass man o-Phthalaldehyd mit Nitromethan in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat umsetzt und den entstehenden 2-(1-Hydroxy-2-nitroäthyl)-benzaldehyd mit Hilfe von Platin-oxyd reduziert.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, dass man das Amin der Formel II mit einem Säureadditionssalz eines Harnstoffderivates der allgemeinen Formel



in der R eine Niederalkylmercapto- oder Niederalkoxygruppe darstellt, zu dem entsprechenden Säureadditionssalz des 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins der Formel I umgesetzt.

Der Ausdruck «Niederalkyl» umfasst unverzweigte wie verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl u. a.

Das Amin der Formel II wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit dem Säureadditionssalz des Harnstoffderivates der Formel III umgesetzt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage: Wasser, ein wasserhaltiges und mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel, z. B. ein niederes Alkanol wie Methanol oder Äthanol. Wasser nimmt eine Vorzugsstellung ein.

Temperatur und Druck sind nicht kritisch. Die Umsetzung kann ebenso bei Raumtemperatur wie auch in einem über oder unter der Raumtemperatur liegenden Temperaturbereich, und zwar unter Normaldruck oder auch unter vermindertem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Setzt man als Kondensationskomponente ein Säureadditionssalz eines S-(Niederalkyl)-isothioharnstoffs ein, so lässt man die Reaktionspartner vorzugsweise in einem zwischen 20 und 100° C liegenden Temperaturbereich, insbesondere bei 25–30° C, und Normaldruck miteinander reagieren.

Das Amin der Formel II oder ein Säureadditionssalz diesesamins kann auch mit Cyanamid zu dem Isochinolinderivat der Formel I umgesetzt werden, und zwar in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels. Man kann z. B. ein Säureadditionssalz desamins durch einfaches Zusammenschmelzen mit Cyanamid miteinander verbinden. Bevorzugt führt man diese Reaktion jedoch in Anwesenheit eines polaren, inerten organischen Lösungsmittels z. B. in Gegenwart eines aromatischen Kohlenwasserstoffes wie Toluol oder Xylol durch.

Verwendet man einen aromatischen Kohlenwasserstoff, so ist es ratsam, das Reaktionsgemisch aufzuheizen, z. B. auf ei-

nen zwischen 100° C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich, vorzugsweise bis auf die Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Umsetzung mit Cyanamid kann aber auch in einem anderen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, in einem wässrigen Alkanol, wie z. B. Methanol oder Äthanol, oder auch in einer wässrigen niederen Alkancarbonsäure durchgeführt werden.

Die Umwandlung eines erhaltenen Säureadditionssalzes des Amidins der Formel I in die freie Base oder in ein anderes Säureadditionssalz kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Auch die Umwandlung einer erhaltenen freien Base der Formel I in ein Säureadditionssalz kann auf bekannten Wegen durchgeführt werden.

Das erhaltene 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel I bildet sowohl mit anorganischen als auch mit organischen Säuren Säureadditionssalze. Additionssalze mit pharmazeutisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Säuren sind bevorzugt, z. B. Säureadditionssalze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Schwefelsäure, wie auch mit der Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure oder Ascorbinsäure.

Das 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel I sowie die Säureadditionssalze dieser Verbindung haben hypotensive Eigenschaften.

Strukturell nahe verwandte 2-Amidino-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline, welche ebenfalls hypotensive Eigenschaften besitzen, sind beispielsweise aus den deutschen Auslegeschriften 1 244 788 und 1 695 156 und aus den deutschen Offenlegungsschriften 1 695 198 und 1 917 225 bekannt. Diese bekannten Verbindungen sind jedoch im Gegensatz zur Verbindung der Formel I im stickstoffhaltigen Ring unsubstituiert.

Das 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin der Formel I und dessen pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze können in Form pharmazeutischer Präparate, die das Isochinolinderivat in Verbindung mit einem pharmazeutischen Träger enthalten, als Medikament zur Bekämpfung der Hypertension verwendet werden. Die Präparate können organisches oder anorganisches Trägermaterial enthalten, geeignet für die enterale oder parenterale Applikation, z. B. Wasser, Gelatine, Gummiarabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Pflanzenöle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien oder Kapseln, oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Die Präparate sind gegebenenfalls sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes.

Die Tagesdosis von 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin oder von einem Säureadditionssalz dieser Verbindung liegt ungefähr in einem Bereich von 25 bis 500 mg, vornehmlich zwischen 50 und 250 mg. Sie kann in einer oder über den Tag verteilt, in mehreren Einzelgaben verabreicht werden. Die Dosierung des Medikamentes kann mengenmäßig variieren und ist dem Zustand und Bedürfnis des Patienten anzupassen.

Beispiel

1,2 g 4-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden bei 20° C unter Rühren mit einer Lösung von 1,3 g S-Methylisothioharnstoff-sulfat in 5 ml Wasser versetzt. Die Temperatur steigt dabei auf 25–30° C an. Nach kurzer Zeit beginnt Methylmercaptan zu entweichen. Das sich im Verlauf von 1–2 Tagen kristallin abscheidende 2-Amidino-4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-sulfat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 264–266° C.