

Współ 35/10



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47446

Kl. 12 p, 1/10
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann—La Roche & Co. *)
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny

Patent trwa od dnia 24 marca 1961 r.

Pierwszeństwo: 1 kwietnia 1960 r. dla zastrz.: 1, 2, 3, 5, 6.

15 sierpnia 1960 r. dla zastrz.: 4 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę alkilową, taką jak metylową, etylową n-propylową, izobutylową, jedna z grup R_2 i R_3 oznacza grupę metoksyłową, a druga wodór lub grupę metoksyłową lub też obie grupy R_2 i R_3 oznaczają łącznie grupę metylenodwuoksyłową, a n liczbę 1 lub 2 oraz soli tych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że podstawioną czterohydroizochinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 do R_3 i n posiadają wyżej podane znaczenie metyluje się w położeniu

drugorzędowej grupy aminowej i otrzymaną pochodną N-metyłową ewentualnie przeprowadza się w sól.

Odmiana prowadzenia metylacji polega na tym, że materiał wyjściowy, w postaci wolnej zasady, traktuje się wodnym roztworem formaldehydu, po czym produkt reakcji redukuje się za pomocą chemicznych środków redukujących np. za pomocą kwasu mrówkowego.

Służące jako materiał wyjściowy podstawione czterohydroizochinoliny o ogólnym wzorze 3 są połączeniami nowymi, które można otrzymywać przez kondensację β -fenyloetyloaminy, odpowiednio podstawionej w pierścieniu, z kwasem ω -fenyloalkanokarboksyłowym, nitrowanym w pierścieniu, który może posiadać grupę alkilową w położeniu α w stosunku do grupy karboksy-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: Otto Schneider i Max Walter.

lowej, a utworzony amid kwasowy cyklizuje się do odpowiedniej 3,4-dwuhydroizochinoliny i tę ostatnią redukuje się. Stosowane do tej reakcji kwasy nitrofenyloalkanokarboksylowe są częściowo nowymi połączeniami i mogą być otrzymane przez bezpośrednie nitrowanie odpowiednich kwasów fenyloalkanokarboksylowych.

Najodpowiedniejszymi związkami wyjściowymi o wzorze 2 są: 1-(4-nitrofenyloetylo)-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolina i 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-6, 7 dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolina.

Pochodne czterohydroizochinoliny o ogólnym wzorze 1 i 2, w którym podstawnik R_1 oznacza wodór, posiadają asymetryczny atom węgla. Jeżeli R_1 oznacza resztę alkilową, to występują dwa asymetryczne atomy węgla.

Jako materiał wyjściowy stosować można związki w postaci racemicznej jak również optycznie czynnej. Otrzymane racematy mogą na życzenie zostać rozdzielone na optycznie czynne antypody przez zastosowanie ogólnie znanych metod rozdzielania. Rozdzielanie przeprowadzić można na przykład za pomocą optycznie czynnego kwasu takiego jak kwas D-winowy, kwas dwubenzozilo-D-winowy lub kwas D-kamforosulfonowy.

Związki o ogólnym wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku są substancjami słabo zasadowymi, najczęściej dobrze krystalizującymi, które tworzą dobrze krystalizujące, rozpuszczalne w wodzie sole z kwasami nieorganicznymi na przykład kwasem siarkowym, fosforowym, kwasami chlorowodorowymi, takimi jak kwas solny lub kwas bromowodorowy itd., jak również z kwasami organicznymi na przykład kwasem winowym, jabłkowym, cytrynowym itd.

Zarówno zasady o ogólnym wzorze 1 jak i ich sole wykazują cenne właściwości analgetyczne, przeciwdziałające kaszlowi i spazmolytyczne. Można je stosować jako środki lecznicze na przykład pod postacią preparatów farmaceutycznych, w których związki te lub ich sole zmieszane są z organicznymi lub nieorganicznymi nośnikami takimi jak na przykład woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, gummy, glikole polialkilenowe, wazelina itp. Preparaty farmaceutyczne stosowane mogą być w postaci stałej na przykład jako tabletki, drażetki, czopki, kapsułki lub też w postaci ciekłej, na przykład jako

roztwory, zawiesiny lub emulsje. Ewentualnie mogą one być sterylizowane i (lub) zawierać środki pomocnicze takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące. Towarzyszyć im mogą sole dodawane w celu zmiany ciśnienia osmotycznego lub też bufor. Preparaty farmaceutyczne mogą również zawierać inne aktywne środki tetapeutyczne.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku mogą być ponadto stosowane jako półprodukty do wytwarzania środków leczniczych.

Przykład I. 60 g kwasu 4-nitrodwuhydrocynamonowego, 60 g homoveratryloaminy rozpuszczonej w 400 ml ksylenu, 3 g amberlitu IR 120 ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przy użyciu oddzielnika wody. Ogrzewanie przeprowadza się tak długo, aż wydzielonych zostanie 5 ml wody. Następnie całość sączy się i ochładza w celu krystalizacji. Uzyskuje się 100 g homoveratryloamidu kwasu 4-nitrodwuhydrocynamonowego, o temperaturze topnienia 138–140°C.

100 g tego amidu ogrzewa się do wrzenia z 50 ml tlenochlorku fosforu i 600 ml suchego benzenu w ciągu dwóch godzin pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik i nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość ogrzewa do wrzenia 15 minut z 400 ml wody. Następnie zakwaszony kwasem solnym roztwór wytrząsa się czterokrotnie, każdorazowo z 200 ml chloroformu, a po wysuszeniu ponad siarżanem sodowym oddestylowuje się chloroform.

Surową pozostałość, będącą 3,4-dwuhydroizochinolimą, rozpuszcza się w 500 ml alkoholu metylowego, roztwór ten zadaje powoli 40 g wodoru potasowo-borowego, po czym pozostawia się mieszaninę reakcyjną podczas dwóch dni w temperaturze pokojowej. Po krótkim ogrzewaniu do wrzenia rozcieńcza się całość wodą i ponownie wytrząsa z chloroformem. Po zagęszczeniu wyciągu chloroformowego otrzymuje się pozostałość, którą po rozpuszczeniu w alkoholu traktuje się alkoholowym roztworem kwasu solnego. Otrzymuje się 80 g chlorowodoru 1-(4-nitrofenyloetylo)-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinoliny o temperaturze topnienia 248°C. Przez rozłożenie chlorowodoru za pomocą amoniaku, rozpuszczenie zasady w eterze i odparowanie eterowego roztworu otrzymuje się 70 g wolnej zasady.

Tak wytworzoną zasadę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 30 minut z 200 ml 40%-owego roztworu formaldehydu i 200 ml kwasu mrówkowego. Po oddestylowaniu nadmiaru rozpuszczalnika traktuje się całość rozcieńczonym roztworem amoniaku i wytrząsa kilkakrotnie z chloroformem. Po oddestylowaniu chloroformu i przekrystalizowaniu pozostałości z alkoholu, uzyskuje się 1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, - czterohydroizochinolinę, o temperaturze topnienia 91–92°C. Związek ten ma postać żółtych romboidów. Wydajność jest w przybliżeniu ilościowa. Bromowodorek otrzymany z tego związku ma postać białych graniastoslupów, które po przekrystalizowaniu z metanolu topnieją w temperaturze 110°C.

Przykład II. 12 g kwasu 4-nitrodwuhydrocynamonowego i 12 g homopiperencyloaminy ogrzewa się do wrzenia w sposób podany w przykładzie I-szym. Po około 3 godzinach wydzielona zostanie obliczona ilość wody. Dalsza obróbka przebiega w sposób analogiczny jak w przykładzie I. Wytworzony amid kwasowy topnie w swej surowej postaci w temperaturze 148°C, a po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego w temperaturze 158°C. Cyklizację prowadzi się w sposób analogiczny jak w przykładzie I. Wytworzona tą drogą pochodna 3, 4-dwuhydroizochinoliny topnie po przekrystalizowaniu z estru etylowego kwasu octowego w temperaturze 105°C. Uwodornienie, a następnie metylację przeprowadzi się za pomocą wodoru potasowo-borowego i alkoholu metylowego według wskazówek podanych w przykładzie I. Otrzymuje się 1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-metylenodwuoksy-1, 2, 3, 4, -czterohydroizochinolinę, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny estru etylowego kwasu octowego i eteru naftowego krystalizuje pod postacią żółtawych igieł, o temperaturze topnienia 112°C. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 200°C.

Przykład III. W analogiczny sposób jak to podano w przykładzie I kondensuje się kwas γ -(4-nitrofenylo)-masłowy z homoveratryloaminą, uzyskując amid topniejący w temperaturze 121–122°C. Cyklizację i uwodornienie prowadzi się jak w przykładzie I, a uzyskaną 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, -czterohydroizochinolinę oczyszcza się poprzez chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z

rozcieńczonego alkoholu. Związek ten otrzymuje się pod postacią graniastoslupów, topniejących w temperaturze 221–222°C. Po rozłożeniu chlorowodoru przeprowadza się metylację przez ogrzewanie do wrzenia z formaldehydem i kwasem mrówkowym w sposób analogiczny jak w wyżej podanych przykładach. Otrzymuje się przy tym 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, - czterohydroizochinolinę, którą łatwo przeprowadza się w bromowodorek krystalizujący w postaci żółtych graniastoslupów. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z alkoholu związek ten topnie w temperaturze 193–195°C.

Przykład IV. W sposób podany w przykładzie I wytwarza się przez kondensację kwasu 3-nitrodwuhydrocynamonowego i homoveratryloaminy homoveratrylamid kwasu 3-nitrodwuhydrocynamonowego, o temperaturze topnienia 94–95°C. Przez zamknięcie pierścienia, redukcję i metylację przeprowadza się ten związek w 1-(3-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, - czterohydroizochinolinę, której chlorowodorek topnie w temperaturze 117°C.

Przykład V. 50 g racemicznej 1-(4-nitrofenyloetylo)-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, - czterohydroizochinoliny (wytworzonej metodami podanymi w przykładzie I) rozpuszcza się w 500 ml metanolu podczas ogrzewania i zadaje ciepłym roztworem 26,5 g kwasu D-winowego, rozpuszczonego w 100 ml metanolu. Po dwóch godzinach odsącza się na lejku próżniowym trudno rozpuszczalny winian prawoskrętnej zasady i przemywa ją za pomocą metanolu. Połączone przesącze przerabia się, jak podano niżej, na zasadę lewoskrętną. Surowy winian prawoskrętnej zasady ogrzewa się do wrzenia dwukrotnie z wodnym roztworem kwasu D-winowego i ponownie sączy. Uwolniona z winianu przez traktowanie amoniakiem zasada posiada skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ ($c = 2$ w metanolu).

Po ponownym traktowaniu zasady kwasem D-winowym i ogrzewaniu do wrzenia z wodą w obecności kwasu D-winowego otrzymuje się winian o temperaturze topnienia 230°C. Przez dodanie amoniaku uzyskuje się z niego zasadę, którą w stanie surowym poddaje się dalszej obróbce. $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ ($c = 1$ w metanolu).

Zasadę tę metyluje się w sposób podany w

przykładzie I i krystalizuje z metanolu. Wytworzona (–)-1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolina topnieje w temperaturze 117–118°C; $[\alpha]_D^{20} = 19,5^\circ$ ($c = 1$ w metanolu).

Wyżej wymienione połączone przesącze przeobraża się w następujący sposób na zasadę lewoskrętną: najpierw odparowuje się je do suchości i pozostałość rozpuszcza w wodzie. Rztwór wodny zadaje się amoniakiem celem wydzielenia lewoskrętnej zasady. Uzyskana, po przeróbce powszechnie znanymi metodami, lewoskrętna zasada posiada skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 2$ w metanolu). Po drugim oczyszczaniu przez winian (temperatura topnienia winianu 225°C) uzyskuje się lewoskrętną zasadę o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ($c = 1$ w metanolu).

Lewoskrętną zasadę metyluje się w sposób analogiczny jak zasadę prawoskrętną. Po przekrystalizowaniu produktu reakcji z metanolu otrzymuje się (+)-1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolinę o temperaturze topnienia 117–118°C; $[\alpha]_D^{20} = +20,5^\circ$ ($c = 2$ w metanolu).

Przykład VI. W celu wytworzenia tabletek miesza się na przykład 3 g bromowodorku 1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinoliny, 44 g cukru mlecznego, 48 g skrobi kukurydzianej i 5 g talku. Otrzymaną mieszaninę sprasowuje się następnie na tabletki o wadze 100 mg.

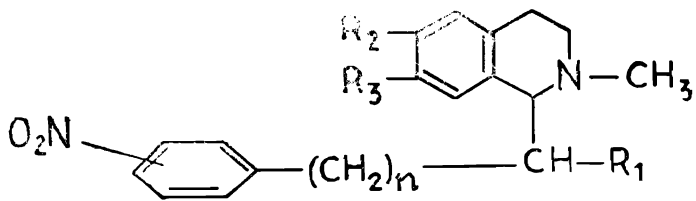
Przykład VII. W celu wytworzenia tabletek miesza się na przykład bromowodorek 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-2-metylo-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinoliny, 44 g cukru mlecznego, 48 g skrobi kukurydzianej i 5 g talku. Otrzymaną mieszaninę sprasowuje się na tabletki o wadze 100 mg.

Zastrzeżenia patentowe

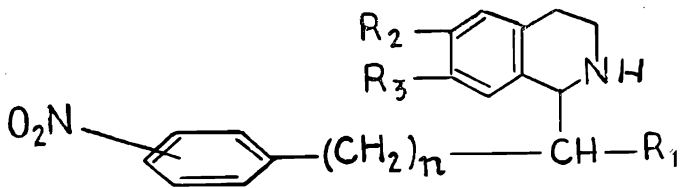
1. Sposób wytwarzania pochodnych czterohydroizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę alkilową, jedna z reszt R_2 i R_3 oznacza grupę metoksyłową, a druga wodór lub grupę metoksyłową, lub obie reszty razem oznaczają grupę metylenodwuoksyłową, a n symbolizuje liczbę 1 lub 2, lub soli tych związków, znamienny tym, że podstawioną czterohydroizochinolinę o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie metyluje się przy drugorzędowej grupie aminowej i wytworzoną pochodną N-metyłową ewentualnie przeprowadza się w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-(4-nitrofenyloetylo)-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolinę.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolinę.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-(3-nitrofenyloetylo)-6, 7-dwumetoksy-1, 2, 3, 4-czterohydroizochinolinę.
5. Sposób według zastrz. 1 do 4, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się racemiczne lub optycznie czynne substancje.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że racemat uzyskany przy użyciu racemicznego materiału wyjściowego rozszczepia się na optycznie czynne antypody.

Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2