

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y

P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

93405

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 35/38

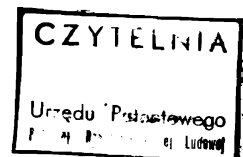
Zgłoszono: 09.12.74 (P. 176289)

Pierwszeństwo: 10.12.73 Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl.².
C07D 217/14

Zgłoszenie ogłoszono: 17.01.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu tymczasowego: Merck Patent GmbH,
Darmstadt (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza atom wodoru lub ma znaczenie podane dla R^8 , R^3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, każdy z symboli R^4 i R^5 oznacza atom wodoru, każdy z symboli R^6 i R^7 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, R^8 oznacza rodnik acylowy o 1–10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o łącznie 1–17 atomach węgla, ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawiony grupą fenylową, hydroksylową, grupą o wzorze $ArCOO-$ lub $ArCONH-$, grupą piperydynową, 3,4-dehydropiperydynową, morfolinową, karboksylową, karbometoksyłową i/lub karboetoksyłową, a Ar oznacza grupę 3,4,5-trójmetoksyfenylową, i w którym zamiast rodników R^1 i R^2 może występować dodatkowe wiązanie między atomem węgla w położeniu 1 a atomem azotu i/lub zamiast rodników R^4 i R^5 może występować dodatkowe wiązanie między atomem węgla w położeniu 3 a atomem węgla w położeniu 4, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych.

Stwierdzono, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza są środkami nasercowymi i działającymi na układ sercowo-naczyniowy. Podkreśla się ich działanie w przypadku niemiarowości serca; wywołana potasem niemiarowość serca u szczurów zostaje dalece zlikwidowana przez zaaplikowanie doustne związków o wzorze 1. Dalej substancje te działają specyficznie przeciwbólowo, na przykład wśródnaczyniowym wzorcu bólowym u psa. Ta składowa działania ma znaczenie w stanach bólowych występujących przy dusznicy bolesnej. Następnie zaobserwowano silne działanie w licznych przypadkach zawałów, np. przy podwiązaniu Ramus descendens paraconalis arterii coronaria sinistra u psa.

W związku z powyższym związki te można stosować jako leki. Nadto można je stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania dalszych środków leczniczych.

Rodniki R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 i R^7 oznaczają korzystnie atom wodoru, a rodnik R^3 oznacza przede wszystkim atom wodoru lub rodnik metylowy.

Rodnik R^8 oznacza zwłaszcza alkanoil o 1–10, korzystnie o 2–7 atomach węgla, benzoil, podstawiony benzoil, np. jedną lub kilkoma, korzystnie 1–3 grupami alkoksylowymi, taki jak o-, m- lub p-metoksybenzoil albo 3,4,5-trójmetoksybenzoil, niepodstawiony alkil, korzystnie o 1–4 atomach węgla, alkil podstawiony grupą fenylową, taki jak benzyl lub 2-feniloetyl, alkil podstawiony grupą hydroksylową, taki jak 2-hydroksyetyl lub

3-hydroksypropyl, ArCOO-alkil, taki jak 2-/3,4,5-trójetoksybenzoiloksy/-etyl albo 3-/3,4,5-trójetoksybenzoiloksy/-propyl. AcCOHN-alkil, taki jak 2-/3,4,5-trójetoksybenzamido/-etyl lub 3-/3,4,5-trójetoksybenzamido/-propyl, piperydnoalkil, taki jak 2-piperydnoetyl, 2- lub 3-piperydynopropyl, 3,4-dehydropiperydnoalkil, taki jak 2-/3,4-dehydropiperydno/-etyl, 2-, lub 3-/3,4-dehydropiperydno/-propyl, morfolinoalkil taki jak 2-morfolinoetyl 2- lub 3-morfolinopropyl, karboksylalkil, taki jak 2-karboksyletyl, 2- lub 3-karboksylpropyl, karbometoksyalkil lub karboetoksyalkil, w którym część alkilowa wspomnianych podstawionych grup alkilowych korzystnie zawiera każdorazowo 1–4 zwłaszcza 2 lub 3 atomy węgla, dalej grupę alkilową, która nosi 2 różne z wymienionych podstawniki, jak 2-/3,4,5-trójetoksybenzoiloksy/-3-morfolinopropyl.

Alkanoil oznacza zwłaszcza formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, waleryl, pentanokarbonyl, heksanokarbonyl, heptanokarbonyl, oktanokarbonyl lub nonanokarbonyl, alkil oznacza zwłaszcza metyl, etyl, n-propyl lub n-butyl, lecz także izopropyl, izobutyl, II-rzęd.butyl lub III-rzęd.butyl.

W przypadku związków o wzorze 1 przede wszystkim chodzi o czterowodoroizochinolinę, lecz także o izochinolinę, 1,2-dwuodoroizochinolinę i o 3,4-dwuodoroizochinolinę.

Wśród związków o wzorze 1 najkorzystniejsze są te, w których przynajmniej jeden z rodników $R^1 - R^5$ ma podane najkorzystniejsze znaczenie. Specjalnie korzystną grupę związków stanowi 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolina i jej farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^9 ma znaczenie podane dla R^2 lub oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla podstawiony grupą $-NH_2$, a $R^1 - R^7$ i Ar mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji z kwasem 3,4,5-trójetoksybenzoesowym lub z funkcyjną pochodną tego związku. W otrzymanym produkcie ewentualnie usuwa się rodnik R^8 przez potraktowanie środkami solwolizującymi lub hydrogenolizującymi i/lub atom wodoru znajdujący się w położeniu 2 pierścienia izochinolinowego, przez potraktowanie związkiem o wzorze R^8-OH lub funkcyjną pochodną tego związku, zastępuje się rodnikiem R^8 , i/lub znajdujące się w położeniu 1 (2) i/lub w położeniu 3 (4) podwójne wiązanie uwodornia się przez traktowanie środkiem redukującym i/lub jedno względnie dwa wiązania podwójne wprowadza się w położeniu 1 (2) i/lub 3 (4) przez traktowanie środkami odwodorniającymi, i/lub zasadę o wzorze 1 przez traktowanie kwasem przeprowadza się w jedną z jej farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, lub przez traktowanie środkiem czwartorzędującym przeprowadza się w jedną z jej farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych, i/lub otrzymaną czwartorzędową sól izochinolinową przekształca się przez traktowanie środkami redukującymi w odpowiednią pochodną 1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę.

Związki o wzorze 1 wytwarza się przez acylowanie pierwszorzędowych amin o wzorze 2 kwasem 3,4,5-trójetoksybenzoesowym (Ar-COOH) lub funkcyjną pochodną tego kwasu. Jako funkcyjna pochodna nadaje się przede wszystkim chlorek (ArCOCl), dalej bromek, bezwodnik lub azydek. Reakcję prowadzi się bez lub celowo w obecności dodatkowego obojętnego rozpuszczalnika, np. węglowodoru takiego jak benzen lub toluen, eteru, jak eter dwuizopropylowy, czterowodorofuran (THF) lub dioksan albo chlorowcowanego węglowodoru takiego jak dwuchlorometan, chloroform, czterochlorek węgla lub chlorobenzen. Nadto celowym jest aby przy acylowaniu dodać zasadę nieorganiczną lub organiczną, np. wodorotlenek lub węglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, taką jak NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$ lub Na_2CO_3 , zasadę heterocykliczną, taką jak pirydyna lub alkilopirydyna, trójkalkilaminę, taką jak trójetylamina lub trójiizopropylamina. Nadmiar tej zasady może służyć jednocześnie jako rozpuszczalnik. Reakcję prowadzi się w temperaturze od około 0° do około 200° , celowo w zakresie od około 0° do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika, korzystnie w zakresie $20^\circ - 30^\circ$. Czas reakcji wynosi od około 30 minut do 7 dni. Przy stosowaniu samego kwasu Ar-COOH, reakcja przebiega również pomyślnie w obecności środka odszczepiającego wodę, np. karbonodwuimidu, takiego jak dwucykloheksylokarbonodwuimid.

Specjalnie korzystna metoda pracy polega na tym, że aminę o wzorze 2 poddaje się reakcji z chlorkiem ArCOCl w pirydynie w temperaturze pokojowej. W sposobie tym, można także wytworzyć halogenek kwasowy, zwłaszcza chlorek in situ z kwasu ArCOOH i odczynników chlorowcowujących np. z $SiCl_4$, PCl_3 , PBr_3 , $POCl_3$, $SOCl_2$ lub PCl_5 , celowo w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak chlorek metylenu lub organicznych zasadach, takich jak pirydyna, w zakresie temperatur około $20^\circ - 200^\circ$, korzystnie $70 - 140^\circ$. Acylować można nie tylko racemicznie lecz także optycznie czynne aminy o wzorze 2.

Jeżeli rodnik R^9 w związku wyjściowym o wzorze 2 oznacza atom wodoru, to reakcja może doprowadzić także do dwuacylowanych produktów o wzorze 1, w którym R^2 oznacza ArCO. Związki te powstają jako produkty uboczne jeżeli stosuje się nadmiar związku o wzorze 2, natomiast otrzymuje się je jako produkt główny jeżeli zastosowano nadmiar środka acylującego.

Jeżeli stosuje się aminę o wzorze 2, w którym R^9 oznacza grupę alkilową podstawioną grupą NH_2 , to po acylowaniu otrzymuje się produkt końcowy o wzorze 1, w którym R^2 oznacza alkil podstawiony grupą $ArCONH$. W przypadku tym stosuje się środek acylujący celowo w stosunku molowym 2:1 (w odniesieniu do związku o wzorze 2) lub jego nadmiar. Podobnie odnosi się to do związków wyjściowych o wzorze 2, w którym R^9 oznacza grupę hydroksyalkilową. Można ją ewentualnie, przez użycie nadmiaru środka acylującego, również zacylować, przy czym powstają produkty o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę $ArCOO$ -alkilową.

Otrzymany związek o wzorze 1 można ewentualnie przekształcić w inny związek o wzorze 1. I tak można usunąć rodnik R^8 drogą solwolizy lub (korzystnie) hydrogenolizy. Na przykład w wyżej podanych warunkach uwodorniania można usunąć hydrogenolitycznie grupę N -benzylową. Hydrogenoliza przebiega korzystnie na katalizatorze z metalu szlachetnego, takim jak pallad osadzony na węglu, w temperaturze pokojowej i pod normalnym lub trochę podwyższonym ciśnieniem do około 10 at.

Dalej związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru, można przekształcić w związek 1, w którym R^2 ma znaczenie podane dla R^8 według znanych metod acylowania przy azocie lub alkilowania przy azocie przez potraktowanie związkiem o wzorze R^8-OH lub funkcijną pochodną tego związku.

Jako środki acylujące nadają się nie tylko wolne kwasy o wzorze R^8-OH , w którym R^8 oznacza rodnik acylowy o 1 do 10 atomach węgla, lecz także ich funkcyjne pochodne, np. odpowiednie chlorki kwasowe i bezwodniki kwasowe. Alkilowanie można przeprowadzić za pomocą alkoholi o wzorze R^8-OH , w którym R^8 oznacza ewentualnie taki jak podano, podstawiony rodnik alkilowy o łącznie 1–17 atomach węgla, a także za pomocą odpowiednich halogenków (chlorki, bromki, jodki).

Przy acylowaniu względnie alkilowaniu prowadzi się postępowanie celowo w obecności zasadowych katalizatorów, takich jak pirydyna lub trójetyloamina i/lub w obecności obojętnego rozpuszczalnika, przy czym w szczególności brane są w rachubę wyżej podane dla acylowania związków o wzorze 2, katalizatory i rozpuszczalniki. Także celowo podobne są podane tam pozostałe warunki.

Otrzymałą pochodną izochinoliny lub dwuwodoroizochinoliny o wzorze 1, w którym zamiast rodników R^1 i R^2 występuje dodatkowe wiązanie między atomem węgla w położeniu 1 a atomem azotu i/lub zamiast rodników R^4 i R^5 występuje dodatkowe wiązanie między atomem węgla w położeniu 3 a atomem węgla w położeniu 4 można przekształcić w odpowiednią pochodną czterowodoroizochinoliny o wzorze 1, w których $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$, przez traktowanie środkiem redukującym. W tym celu stosuje się wyżej podaną metodę uwodorniania katalitycznego, przy czym korzystnie postępowanie prowadzi się z katalizatorem metalu szlachetnego, takim jak platyna lub tlenek platyny, pod normalnym ciśnieniem i w zakresie temperatur od 20° do około $100^\circ C$.

Nadto otrzymaną pochodną dwuwodoroizochinoliny lub czterowodoroizochinoliny można ewentualnie przez traktowanie środkami odwodniającymi, takimi jak siarka, selen, katalizatory: platynowy, palladowy, niklowy lub kobaltowy, dwutlenek selenu, dwusiarczki alkilowe, chloranil albo inne łagodnie działające środki utleniające, przekształcić w odpowiednią pochodną izochinoliny. Odwodornianie przebiega celowo w obecności lub bez obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, toluen lub p -cymen w zakresie temperatur od około 70° do około 300° .

Zasadę o wzorze 1 można z kwasem, przeprowadzić w sól addycyjną z kwasem. Do reakcji tej stosuje się także kwasy, które dają farmakologicznie dopuszczalne sole. I tak można stosować nieorganiczne lub organiczne kwasy, np. kwas siarkowy, kwas azotowy, chlorowcokwasy, jak kwas solny lub kwas bromowodorowy, kwasy fosforowe, jak kwas ortofosforowy, dalej alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jedno lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub kwasy sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas priopionowy, kwas piwalinowy, kwas dwuetylooctowy, kwas szczawiowy, kwas malonowy, kwas brzoszyny, kwas pimelinowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas winowy, kwas jabłkowy, kwasy aminokarboksylowe, kwas sulfaminowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylopropionowy, kwas cytrynowy, kwas glikonowy, kwas askorbinowy, kwas izonikotynowy, kwas metano- lub etanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas 2-hydroksyetanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas p -toluenosulfonowy, kwasy naftaleno-mono- i dwusulfonowe. Wolne zasady o wzorze 1 można o ile to potrzebne wydzielić z ich soli przez traktowanie mocnymi zasadami, takimi jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy lub potasowy.

Poza tym zasady o wzorze 1, przez traktowanie środkami czwartorzędującymi według znanych z literatury metod, można przekształcić w odpowiednie sole czwartorzędowe. Jako środki czwartorzędujące nadają się na przykład halogenki alkilowe jak jodek metylu lub siarczan alkilu, takie jak siarczan metylu.

Otrzymane czwartorzędowe sole można sposobami znanymi z literatury zredukować do odpowiednich pochodnych 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny, np. przez katalityczne uwodornienie w wyżej podanych warun-

kach, korzystnie na katalizatorze metalu szlachetnego, takim jak Pd w temperaturze około $20^{\circ} - 60^{\circ}$ i pod ciśnieniem 1–5 atm., albo drogą reakcji z wodorkiem sodowo-borowym, np. w metanolu w temperaturze pokojowej.

Jeżeli związki o wzorze 1 mają ośrodek asymetrii, to występują one zazwyczaj w postaci racemicznej. Jeżeli związki te wykazują dwa albo kilka ośrodków asymetrii, wówczas przy syntezie otrzymuje się je na ogół w postaci mieszanin racematów, w których można wyodrębnić poszczególne racematy, przykładowo przez wielokrotne przekrystalizowanie z odpowiednich rozpuszczalników i odzyskać je w czystej postaci.

Otrzymane racematy można według znanych metod rozdzielić mechanicznie lub chemicznie na optyczne antypody. Korzystnie z racemicznej mieszaniny, przez reakcję z optycznie czynnym środkiem oddzielającym, tworzy się diastereoizomery. Jako środki oddzielające nadają się na przykład optycznie czynne kwasy, takie jak kwas D- i L-winowy, kwas dwubenzoiłowy D- i L-winowy, kwas dwuacetylowy D- i L-winowy, kwas kamforosulfonowy, kwas D- i L-migdałowy, kwas D- i L-jabłkowy lub kwas D- i L-mlekowy. Nadto można oczywiście otrzymać optycznie czynne związki jeżeli zastosuje się związki wyjściowe, które są już optycznie czynne.

Nowe związki o wzorze 1 i/lub ewentualnie ich fizjologicznie nie budzące zastrzeżeń sole addycyjne z kwasami można stosować w mieszaninie ze stałymi, ciekłymi i/lub półciekłymi nośnikami leków jako środki lecznicze w medycynie i weterynarii. Jako substancje nośnikowe wchodzi w rachubę te związki organiczne lub nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego, dojelitowego lub miejscowego i które nie wchodzi w reakcję z nowymi związkami, jak na przykład woda, oleje roślinne, poliglikole etylenowe, żelatyna, laktoza, skrobia stearynian magnezowy, talk, wazelina i cholesteryna. Do stosowania pozajelitowego służą zwłaszcza roztwory, korzystnie roztwory oleiste lub wodne oraz zawiesiny, emulsje lub wszczepy. Do stosowania dojelitowego nadają się tabletki, drażetki, kapsułki, syropy, soki lub czopki, a do stosowania miejscowego – maści, kremy lub pudry. Wymienione preparaty można ewentualnie sterylizować lub można dodać do nich substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące albo zwilżające, sole do oddziaływania na ciśnienie osmotyczne, substancje buforowe, barwniki, substancje smakowe i/lub zapachowe.

Substancje według wynalazku aplikowane zwierzętom doustnie podaje się korzystnie w dawkach 1–500, zwłaszcza 2–100 mg na kg wagi ciała. Dla ludzi dawki są z reguły trochę niższe, korzystnie podaje się 20–500 mg na jednostkę dawkowania.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I.

a) Roztwór 17,6 g 1-aminometylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny i 26,8 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 120 ml pirydyny pozostawia się na 2 dni w temperaturze 20°C . Odparowuje się, pozostałość roztwarza się w chloroformie i przemywa kilkakrotnie 5% roztworem kwaśnego węglanu potasowego. Po wysuszeniu, odparowaniu i przekrystalizowaniu pozostałości z eteru otrzymuje się 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o temperaturze topnienia $162-164^{\circ}$. Z przesączu eterowego można wyodrębnić małą ilość olejowej 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/2-/3,4,5-trójetoksybenzoilo-/3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny.

Analogicznie z 1-aminometyloizochinoliny, 1-amino-3-metyloizochinoliny, 1-aminometylo-3-etyloizochinoliny, 1-aminometylo-3-etylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1-aminometylo-2-benzylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1-aminometylo-2-benzylo-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1-aminometylo-2-/2-piperidynoetylo-/1,2,3,4-czterowodorozochinoliny (otrzymanej przez przereagowanie 1-benzamidometylo-2-/2-chloroetylo-/1,2,3,4-czterowodorozochinoliny z pirydyną na czwartorzędową sól, uwodornienie pierścienia pirydynowego i odszczepienie grupy benzoilowej kwasem solnym /, 1-aminometylo-2-/2-/3,4-dehydropiperidyno-/etylo-/1,2,3,4-czterowodorozochinoliny (otrzymywanej przez redukcję powyższej soli czwartorzędowej za pomocą NaBH_4 i następny rozpad hydrolityczny /, 1-amino-metylo-2-/3-karboetoksypropylo-/1,2,3,4-czterowodorozochinoliny) otrzymywanej przez reakcję 1-benzamidometylo-2-/2-chloroetylo-/1,2,3,4-czterowodorozochinoliny z malonianem dwuetylowym w obecności III-rzęd.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ w III-rzęd.butanolu, zmydlenie, dekarboksylację i estyfikację /, 1-aminometylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny, 1-aminometylo-3-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny względnie 1-aminometylo-3-etylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodorozochinoliny przez reakcję z chlorkiem 3,4,5-trójetoksybenzoilu otrzymuje się:

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/izochinolinę, o temperaturze topnienia $158-161^{\circ}$ (z izopropanolu);

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/3-metyloizochinolinę o temperaturze topnienia $130-132^{\circ}$ (z izopropanolu);

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/3-etyloizochinolinę;

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo-/3-etylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę;

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-benzylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o temperaturze topnienia 141° (z metanolu);

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/2-piperydynoetylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę, o temperaturze topnienia 112–114° (z eteru);

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/2-/3,4-dehydroniperydyno/-etylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę; dwuchlorowodorek ma temp. topnienia 208–209°;

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/3-karboetoksypropylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę, o temperaturze topnienia 159–160° (z octanu etylowego);

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę; chlorowodorek ma temperaturę topnienia 234–236°;

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę.

b) 44,6 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-benzylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny uwodornia się w 1,5 l metanolu pod ciśnieniem 5 at na 20 g 5% palladu osadzonego na węglu. Przesącza się, odparowuje i otrzymuje się 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o temperaturze topnienia 127–130° (z eteru).

c) 3,56 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny z 1,5 g kwasu mrówkowego i 3,5 g 35% roztworu formaldehydu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 45 minut i odstawia na noc. Zbojętnia się kwaśnym węglanem potasowym, ekstrahuje chloroformem, suszy, odparowuje i otrzymuje 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę. Chlorowodorek ma temperaturę topnienia 228–230°

Analogicznie z 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny względnie z 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-etylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny z kwasem mrówkowym (formaldehydem) otrzymuje się:

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2,3-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę (olej) względnie 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-metylo-3-etylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę.

d) Roztwór 3,7 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny, 9,8 g bromku n-butylo i 10 ml trójetyloaminy w 100 ml dioksanu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 dni. Następnie odparowuje się, rozтворя w chloroformie i przemywa roztworem KHCO_3 . Roztwór chloroformowy odparowuje się i otrzymaną 1-/3,4,5-trójetoksybenzamido-metylo/-2-n-butylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę z eterem dwuizopropylowym doprowadza się do wykrystalizowania. Temperatura topnienia 81–83°.

Analogicznie z odpowiednich, nie podstawionych w pozycji 2 czterowodoroizochinolin z odpowiednimi bromkami względnie jodkami alkilowymi otrzymuje się:

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-propylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-propylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-izopropylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-izopropylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

e) Roztwór 3,56 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny, 1,45 g bezwodnika octowego w 65 ml pirydyny odstawia się na noc. Następnie odparowuje się, działa chloroformem i roztworem kwaśnego węglanu potasowego i otrzymuje się 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o temperaturze topnienia 196–197°.

Analogicznie z odpowiednich, nie podstawionych pozycji-2 1,2,3,4-czterowodoroizochinolin, przez reakcję z odpowiednimi bezwodnikami kwasowymi lub chlorkami kwasowymi otrzymuje się:

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-acetylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-propionylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-butyrylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-heptanoilo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-heptanoilo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-benzoilo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o temperaturze topnienia 161–163°,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-benzoilo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-p-metoksybenzoilo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o temperaturze topnienia 160–162°,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-p-metoksybenzoilo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę.

f) 3,52 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-izochinoliny z 4,5 ml jodku metylowego w 120 ml acetonitrylu ogrzewa się do temperatury 50° w ciągu 2 dni. Przy zagęszczaniu roztworu wykrystalizowuje otrzymany

jodek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-metyloizochinolinowy. Temperatura topnienia 213–215° (z metanolu).

Analogicznie z odpowiednich izochinolin z jodkiem metylowym, bromkiem etylowym względnie z bromkiem n-butylu otrzymuje się:

jodek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2,3-dwumetyloizochinolinowy,

bromek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-etyloizochinolinowy,

bromek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-etylo-3-metyloizochinolinowy,

bromek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-butylizochinolinowy,

bromek 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-butyl-3-metyloizochinolinowy.

g) Roztwór 4,94 h jodku 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-metyloizochinolinowego w 60 ml metanolu uwodornia się na 1 g 5% palladu osadzonego na węglu w temperaturze 45° i pod ciśnieniem 2 at. Przesącza się, odparowuje i otrzymuje 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę. Chlorowodorek, temperatura topnienia 228–230°.

Analogicznie, przez uwodornienie odpowiednich czwartorzędowych soli otrzymuje się:

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2,3-dwumetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-etylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-etylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-butyl-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę,

1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-n-butyl-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę, temperatura topnienia 81–83°.

h) 1 g 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metyloizochinolinę uwodornia się w 30 ml metanolu na 100 mg PtO₂ w temperaturze 60° i pod normalnym ciśnieniem. Przesącza się, odparowuje i otrzymuje 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę, o temperaturze topnienia 162–164°.

Przykład II. Roztwór 20,6 g 1-aminometylo-2-/2-hydroksyetylo/-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę i 27,6 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 130 ml pirydyny pozostawia się na noc. Wytrąconą 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/2-/3,4,5-trójetoksybenzoiloksy/-etylo /-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę odsysa się, przemywa eterem i wygotowuje z metanolem. Temperatura topnienia 236–238°. Przesącza pirydynowy zagęszcza się, pozostałość roztwarza w chloroformie i przemywa kilkakrotnie 5% roztworem kwaśnego węgla potasowego. Po wysuszeniu i odparowaniu otrzymuje się 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/2-hydroksyetylo /-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę, temperatura topnienia 138–140° (z octanu etylu).

Przykład III. Roztwór 21,9 g 1-aminometylo-2-/3-aminopropyl/-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę i 70 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu pozostawia się na 2 dni w 300 ml pirydyny. Następnie odparowuje się, pozostałość roztwarza w chloroformie i przemywa kilkakrotnie 5% roztworem kwaśnego węgla potasowego. Po wysuszeniu i odparowaniu otrzymaną 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/3-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-propyl/-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę chromatografuje się na żelu krzemionkowym (środek wymywający chloroform (metanol 97:3). Produkt jest bezpostaciowy.

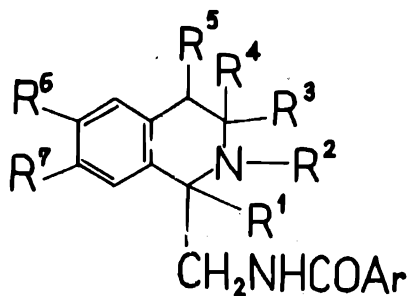
Przykład IV. Roztwór 30,5 g 1-aminometylo-2-/2-hydroksy-3-morfolinopropyl /-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę / tróchlorowodorek, temperatura topnienia 245–247°, otrzymywany przez reakcję 1-benzamidometylo-2-/2-hydroksy-3-chloropropyl/-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę z morfoliną i hydrolizę otrzymanej 1-benzamisometylo-2-/2-hydroksy-3-morfolinopropyl/1,2,3,4-czterowodorozochinolinę / chlorowodorek, temperatura topnienia 203°, z etanolu / kwasem solnym, powstaje przy tym izomeryczna 1-aminometylo-2-/2-hydroksy-3-morfolinopropyl/-1,2,3,4-czterowodorozochinolina; tróchlorowodorek temperatura topnienia 107–110° / i 46 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu w 420 ml pirydyny odstawia się na 2 dni i przerabia analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-2-/3,4,5-trójetoksybenzoiloksy/-3-morfolinopropyl /-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę, temperatura topnienia 138–139° (z octanu etylu).

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie Ia, z /+/-1,aminometylo-3-metylo -1,2,3,4-czterowodorozochinolinę (otrzymywanej przez rozszczepienie nieczynnej aminy kwasem winowym) otrzymuje się oleistą /+/-1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo /-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę; ($\alpha_D^{20} + 15,3^\circ$ / w metanolu).

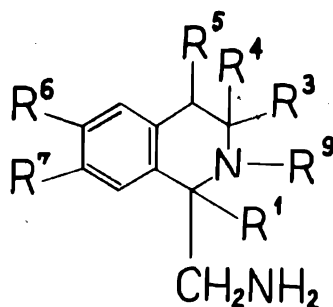
Z /-/-1-aminometylo-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę można odpowiednio wytworzyć oleistą /-/-1-/3,4,5-trójetoksybenzamidometylo/-3-metylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę; ($\alpha_D^{20} - 15,3^\circ$ / w metanolu).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza atom wodoru lub ma znaczenie podane dla R^8 , R^3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, każdy z symboli R^4 i R^5 oznacza atom wodoru, każdy z symboli R^6 i R^7 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, R^8 oznacza rodnik acylowy o 1–10 atomach węgla lub rodnik alkilowy o łącznie 1–17 atomach węgla, ewentualnie jedno-lub wielokrotnie podstawiony grupą fenyłową, hydroksylową, grupą o wzorze $ArCOO-$ lub $ArCONH-$, grupą piperydynową, 3,4-dehydropiperydynową, morfolinową, karboksylową, karbome-toksyłową i/lub karboetoksyłową, a Ar oznacza grupę 3,4,5-trójetoksyfenylową, i w którym zamiast rodników R^1 i R^2 może występować dodatkowe wiązanie między atomem węgla w położeniu 1 a atomem azotu i/lub zamiast rodników R^4 i R^5 może występować dodatkowe wiązanie między atomem w położeniu 3 a atomem węgla w położeniu 4, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amonowych, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^9 ma znaczenie podane dla R^2 lub oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla podstawiony grupą $-NH_2$, a $R^1 - R^7$ i Ar mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji z kwasem 3,4,5-trójetoksybenzoesowym lub z funkcijną pochodną tego związku.



Wzór 1



Wzór 2