



NORGE

[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 135062

(51) Int. Cl.² C 07 C 91/28

(21) Patentsøknad nr. 740554
(22) Inngitt 19.02.74
(23) Løpedag 05.01.71
(62) Avdelt fra søknad nr. 21/71

(41) Alment tilgjengelig fra 07.07.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 25.10.76
(30) Prioritet begjært 06.01.70, Sveits, nr. 103/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Mellomprodukter for fremstilling av isokinolin-derivater.

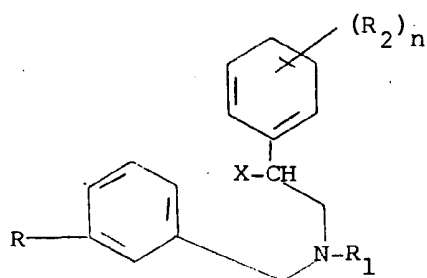
(71)(73) Søker/Patenthaver F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner ALFRED RHEINER JR.,
Basel, Sveits.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 121721
US patent nr. 3577424
CA 67: 43490 k.

Nærværende oppfinnelse vedrører mellomprodukter for fremstilling av terapeutisk verdifulle 1,2,3,4-tetrahydro-4-fenylisokinolin-derivater. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har den generelle formel



(I)

135062

hvor R betyr lavere alkoksy,
 R_1 lavere alkyl,
 R_2 halogen,
 n tallet 1 eller 2 og X står for hydroksy,
 såvel som syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

Ved uttrykket "lavere alkyl" forstår man en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrokarbonrest med 1 - 4 karbonatomer, som f.eks. metyl, etyl og isopropyl. Under "lavere alkoksy" er å forstå rettkjedete eller forgrenete lavere alkylrester, som er bundet over et oksygenatom, som metoksy, etoksy og isopropoksy. Under "halogen" er å forstå de fire halogener fluor, klor, brom og jod.

Blant forbindelsene med formel I er de foretrukket, hvor R er en metoksy- substituent.

Videre er blant forbindelsene med formel I de foretrukket, hvor de to orto-stillinger i fenylresten substituert med R_2 er usubstituert, d.v.s. de hvor den henholdsvis de med R_2 betegnete substituenten har para- og/eller meta-stilling i den nevnte fenylrest. Resten R_2 er halogen, særlig klor. Spesielt foretrukket er de forbindelser med formelen I hvor $n = 1$ og R_2 betyr klor i para-stilling henholdsvis $n = 2$ og R_2 betyr klor i para- og meta-stilling.

Dessuten er innenfor rammen av nærværende oppfinnelse de forbindelser av formel I foretrukket, hvor den med symbolet R_1 betegnede substituent er en metyl- eller etylgruppe.

Helt spesielt foretrukket er 3,4-diklor-d- $\left\{[(3\text{-metoksy-benzyl})\text{-metylamino}]\text{metyl}\right\}$ benzylalkohol.

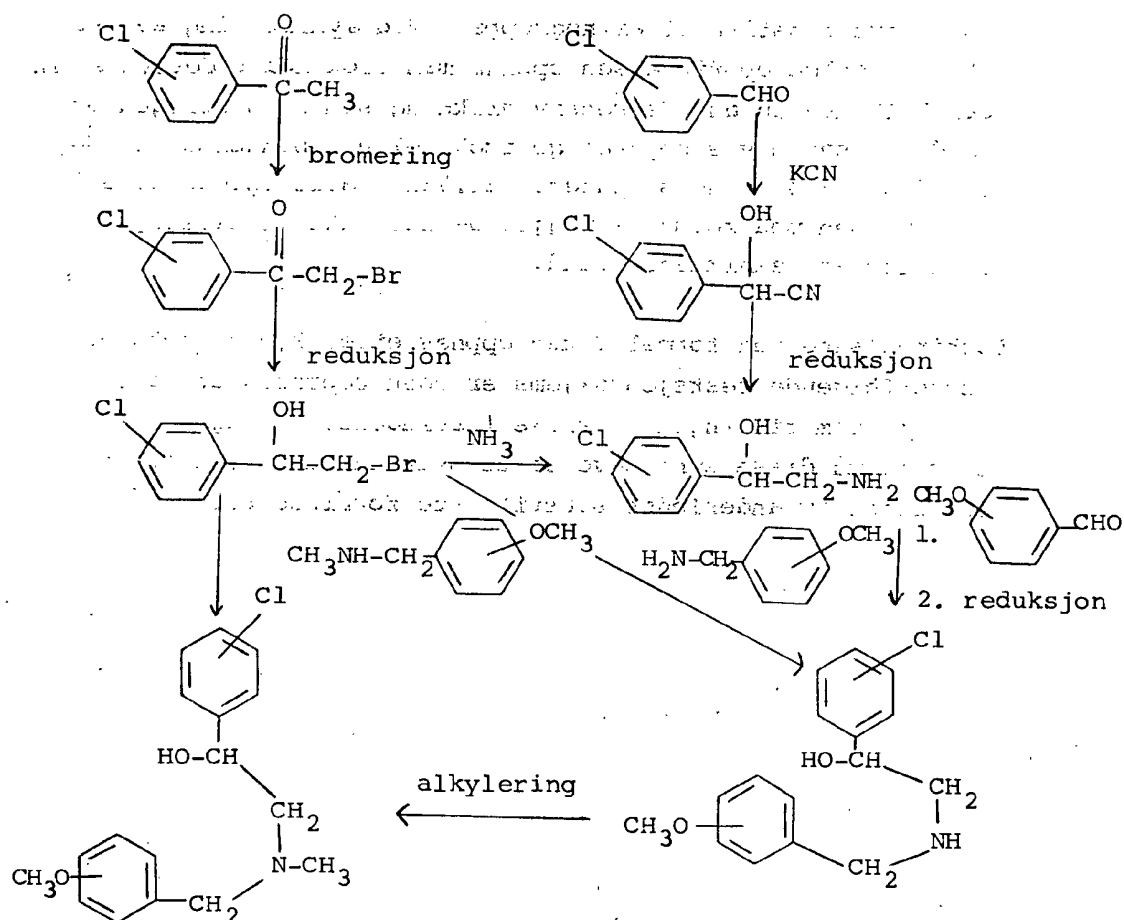
α -(tert-aminometyl)-benzylalkoholene med formel I ifølge oppfinnelsen adskiller seg på karakteristisk måte fra de i tabell 2 i "Pharmazie 22(1), 1967, side 19 - 22" beskrevne benzylalkoholderivater ved en subsidiært α -alkyl-substituert 3-metoksy- eller 3,4-dimetoksybenzylrest som er bundet til nitrogenatomet. De i US-patent 3.577.424 og i norsk patent-

skrift nr. 121.721 beskrevne α -(tert.-aminometyl)-benzyl-alkoholer, adskiller seg fra de foreliggende ved at benzylres-ten som er bundet til nitrogenatomet i 2-stilling besitter en subsidiært substituert aminogruppe. Ved syklisering av pro-duktene ifølge oppfinnelsen oppnår man isokinolin-derivater med formel II med en antidepressiv virkning som er overlegen over-for de på samme vis oppnåelige isokinolinforbindelser i US-pa-tent 3.577.424 og norsk patent 121.721. Mellomproduktene ifølge oppfinnelsen med formel I utgjør derfor ikke en nærliggende berikelse av teknikkens stand.

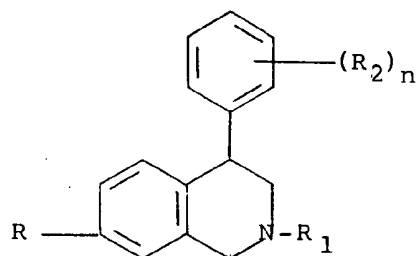
Forbindelsene med formel I kan oppnås etter kjente metoder. I etterfølgende reaksjonsskjema er noen representative eksemp-ler for fremstillingen av slike forbindelser gjengitt. Selv-følgelig må disse synteseveier tilsvarende modifiseres for frem-stillingen av anderledes substituerte forbindelser.

135062

4



Forbindelsene med formelen I og deres syreaddisjonssalter tjener til fremstilling av 1,2,3,4-tetrahydro-4-fenyl-iso-kinolin-derivater med den generelle formel



(II)

hvor R betyr lavere alkoksy,
 R_1 lavere alkyl,
 R_2 halogen og n tallet 1 eller 2,
og deres syreaddisjonssalter.

Nøyaktigere sagt kommer man til forbindelser av formel II, idet man sykliserer en forbindelse av foranstående formel I. Denne syklisering skjer i nærvær av et surt kondensasjonsmiddel, hvorved - alt etter substituentenes natur - f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, bortrifluorid, aluminiumklorid, tinntetraklorid o.s.v. kommer på tale. I mange tilfeller kan det være fordelaktig å gjennomføre sykliseringsreaksjonen i nærvær av et oppløsningsmiddel. Reaksjonstemperaturen kan, alt etter de øvrige reaksjonsbetingelser, variere innenfor vide grenser, hvorved et temperaturområde mellom ca. 10° og ca. 150°C er foretrukket.

1,2,3,4-tetrahydro-4-fenylisokinolin-derivatene med formel II oppviser en antidepressiv virkning. For deres påvisning ble grupper på hver 5 rotter tilført preparatet som skulle undersøkes i 3 doser på hver 50 mg/kg p.o. (2 ganger dagen før, 1 gang på forsøksdagen). 6 timer etter den siste dosering fikk dyrene 20 mg/kg 2-hydroksy-2-etyl-3-isobutyl-9,10-dimetoksy-1,3,4,6,7,11b-heksahydro-2H-benzo[a]kinolizin-hydroklorid injisert subkutan. Den samme dose ble administrert til en gruppe på 5 ikke forbehandlede rotter. Vurderingen omfatter sentrale og perifere symptomer, som de er karakteristisk for antidepressiva (sammenl. Ann.N.Y. Acad. Sci. 96, 279 (1962)). Iaktatt ble særlig motiliteten (klatring), irritasjonsømfintlighet, oppsøkende forhold, såvel som opphør av ptosis. Disse forandringer ble uttrykt i tall etter et vurderingsskjema.

De eksempelvis i etterfølgende tabell 1 oppførte forbindelser viste ved denne prøve en sterk antidepressiv virkning, som ytret seg i sterkt forhøyet, karakteristisk motilitet, irritasjonsømtfintlighet, sökende forhold såvel som fullstendig opphør av ptosis. De angitte prosenttall henspiller seg på den med amitriptylin oppnådde verdi (amitriptylin = 100%).

Den lave giftighet for forbindelsene med formel II kan illustreres ved den akutte toksisitet for de i tabell 1 oppførte forbindelser hos mus (24 timers verdi).

T a b e l l 1

Forbindelse	Virksomhet i % for virkningen av amitriptylin	DL ₅₀ i mg/kg		
		i.v.	s.k.	p.o.
4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-metylisokinolin	ca. 128	125-250	500-1000	1000-2000
4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyl-7-isokinolinol	ca. 158	30-60	250-500	500-1000
4-(4-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyl-7-isokinolinol	ca. 114	30-60	500-1000	1000-2000

Forbindelsene med formel II kan finne anvendelse som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater, som inneholder disse eller deres salter i et for den enterale, f.eks. orale, eller parenterale administrasjon egnet bæremateriale, som f.eks. vann, gelatin, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske oljer, gummi arabicum, polyalkylenglykoler, vaseliner, o.s.v.. De farmasøytiske preparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorier, kapsler, eller i flytende form, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de sterilisert og henholdsvis eller

inneholder hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-, fuktnings- eller emulgeringsmidler, salter til forandring av det osmotiske trykk eller puffer. De kan også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer.

Hensiktsmessige farmasøytiske doseringsformer inneholder ca. 1 til 200 mg av en forbindelse med formel II. Hensiktsmessige orale doseringsområder for pattedyr ligger ved ca. 0,1 mg/kg pr. dag til ca. 5 mg/kg pr. dag. Hensiktsmessige parenterale doseringsområder for pattedyr ligger ved ca. 0,1 mg/kg pr. dag til ca. 1,0 mg/kg pr. dag. De nevnte områder kan imidlertid utvides oppover eller nedover alt etter individuelt behov og fagmannens forskrift.

I det etterfølgende eksempel, som skal forklare foreliggende oppfinnelse nærmere, er alle temperaturer angitt i Celsius-grader.

EKSEMPEL 1

4,5 g rac-3,4-diklor- α -{[(3-metoksybenzyl)amino]metyl}-benzylalkohol i 100 ml metanol og 2,5 ml 35 %'s formaldehydoppløsning får henstå 1 time ved romtemperatur og hydrogeneres deretter med Raney-nikkel. Etter avnutsjing av katalysatoren ved hjelp av diatomjord, konsentrasjon i vakuum, oppløsning i eter, tørking over natriumsulfat og fornyet konsentrasjon tilsettes etanolisk saltsyre og krystalliseres og omkrystalliseres fra metanol-eter. Man får 5,1 g farvelöst rac-3,4-diklor- α -{[(3-metoksybenzyl)-metylamino]metyl}benzylalkoholhydroklorid med smeltepunktet 166-167°.

Utgangsproduktet kan f.eks. fremstilles som følger:

Man fremstiller cyanhydrinet fra 3,4-diklorbenzaldehyd og reduserer dette med litiumaluminiumhydrid eller man reduserer α -klor-3,4-dikloracetofenon med natriumborhydrid og omsetter det oppnådde klorhydrin med ammoniakk, hvorved man i begge

135062

8

tilfeller oppnår rac- α -(aminometyl)-3,4-diklorbenzylalkohol.

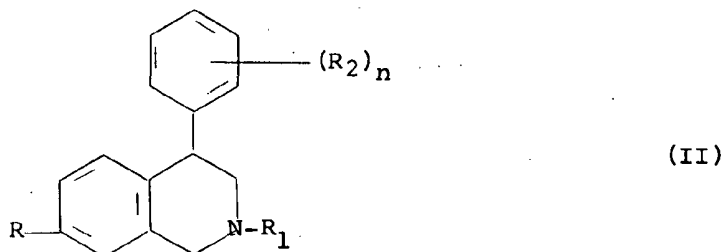
Fra 70,0 g rac- α -(aminometyl)-3,4-diklorbenzylalkohol-hydroklorid settes basen fri og oppvarmes i 1 liter benzen med 40,8 g 3-metoksybenzaldehyd under anvendelse av en vannavskiller i 2 timer under tilbakeskjuing inntil intet vann trer ut lenger. Etter konsentrasjon og oppløsning i 1 liter metanol reduseres det under 5° med 30 g natriumborhydrid, dampes inn og rystes ut med metylenklorid og vann. Det med etanolisk klorhydrogen ansyrete metylenklorid-ekstrakt krystalliserer med eddikester og gir etter omkrystallisasjon fra metanol-eter 104 g rac-3,4-diklor- α -{[(3-metoksybenzyl)amino[metyl] benzylalkohol-hydroklorid med smeltepunkt 198-200°. Den fra metanol-petroleter omkrystalliserte frie base viste et smeltepunkt på 94-95°.

EKSEMPEL 2

1,50 g rac-3,4-diklor- α -{[(3-metoksybenzyl)metylamino]-metylbenzylalkohol-hydroklorid oppløses i 4 ml av en blanding av 1 volumdel kons. svovelsyre og 1 volumdel vann under rysting og oppvarmes i 1 1/2 time i et bad på 100°. Etter alkalistilling med 3N NaOH under iskjuing utrystes med kloroform, tørkes med Na₂SO₄ og inndampes i vakuum. Baseblandingen kromatograferes deretter på 60 g silikagel (0,05 - 0,20 mm) med kloroform-dietylamin 99:1. Man elurerer etter hverandre 2 i tynnsjikt-kromatogram enhetlige substanser som etter surgjøring med etanolisk saltsyre krystalliserer i eddikester. Etter omkrystallisasjon fra metanol-eter erholder man fargeløst rac-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metoksy-2-metyl-isokinolin-hydroklorid med smp. 264-265° og fargeløst rac-4-(3,4-diklorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-metyl-isokinolin-hydroklorid med smp. 273-275°.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser til anvendelse som mellomprodukter for fremstilling av terapeutisk virksomme 1,2,3,4-tetrahydro-4-fenylisokinolin-derivater med den generelle formel



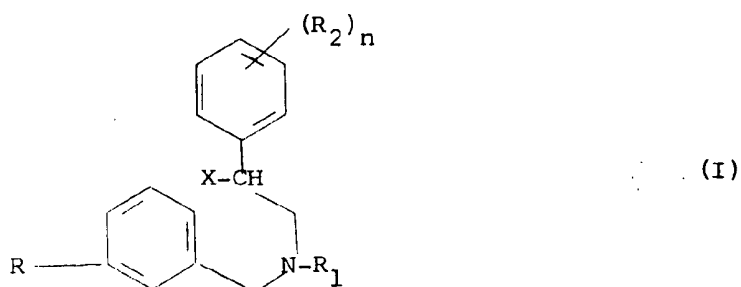
hvor R betyr lavere alkoksy,

R_1 lavere alkyl,

R_2 halogen og

n tallet 1 eller 2

k a r a k t e r i s e r t v e d at de har den generelle formel



hvor R, R_1 , R_2 og n har de foran angitte betydninger og

X står for hydroksy,

såvel som syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er rac-3,4-diklor- α -{[(3-metoksybenzyl)-metylamino]-metyl}-benzylalkohol eller et syreaddisjonssalt derav.