



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247182

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 217/04

- (22) Přihlášeno 02 06 83
(21) PV 6141-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 06 82
(1797/82, 1798/82, 1799/82) Maďarská
lidová republika
(40) Zveřejněno 13 02 86
(45) Vydáno 16 05 88

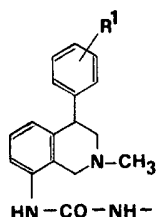
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

DEÁK GYULA dr., ZÁRA ERZSÉBET dr., GYÖRGY LAJOS dr., FEKETE MÁRTON dr.,
DÓDA MARGIT dr., SEREGI ANDRÁS dr., BUDAPEŠT, KANYICSKA BÉLA dr.,
KEREPESTARCSA, TÓTH ERZSÉBET, HORVÁTH MÁRIA, MÁNYAI SÁNDOR dr.,
GÖRGÉNYI FRIGYES dr., VÁSZOVICS GYÖRGYI, BUDAPEŠT (MLR)
EGYPT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

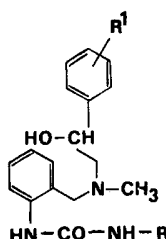
(54) Způsob výroby nových derivátů 8-karbamoylamino-4-aryl-2-methyl- -1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu

Způsob výroby nových derivátů 8-karba-
moylamino-4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetra-
hydroisochinolinu obecného vzorce I



(I),

a jejich farmaceuticky použitelných soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

načež se popřípadě takto získaná slouče-
nina obecného vzorce I převede na farma-
ceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyse-
linou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich
soli jsou použitelné jako antidepresiva a
a jako antiparkinsonické prostředky.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 8-karbamoylamino-4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Z britského patentového spisu č. 1 164 192 jsou známy deriváty 8-amino-4-aryl-2-alkyl-tetrahydroisochinolinu, které jsou substituovány na aminoskupině acylovou skupinou odvozenou od nasycené nebo nenasycené alifatické karboxylové kyseliny obsahující nejvýše 6 atomů uhlíku, aromatické karboxylové kyseliny nebo arylalifatické karboxylové kyseliny obsahující 7 až 10 atomů uhlíku.

Tyto sloučeniny mají schopnost stimulovat centrální nervový systém a dále mají thymoleptický účinek. Sloučeniny s podobnou strukturou se popisují již v DOS č. 1 670 848 a 1 795 829.

Nyní byly nalezeny nové deriváty 8-karbamoylamino-4-aryl-2methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu obecného vzorce I



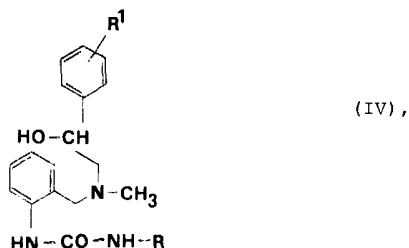
v němž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R a R^1 mají shora uvedené významy,

načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Výraz "alkylová skupina" používaný v popisu tohoto vynálezu znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje uvedený počet atomů uhlíku, tj. 1 až 6 nebo 1 až 4 atomy uhlíku, například metylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu atd.

Výraz "halogen" zahrnuje fluor, chlor, brom a jod.

Farmaceuticky použitelné adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami mohou být tvořeny vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Takovéto soli mohou být tvořeny za použití minerálních kyselin (například hydrohalogenidy, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty atd.) nebo za použití organických kyselin (jako jsou formiáty, acetáty, propionáty, laktáty, maleáty, tartráty, benzoáty, salicyláty atd.).

Výhodnými zástupci sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

8-(n-butylkarbamoylamino)-4-(p-chlorfenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

8-(n-butylkarbamoylamino)-4-(p-tolyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin,

a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

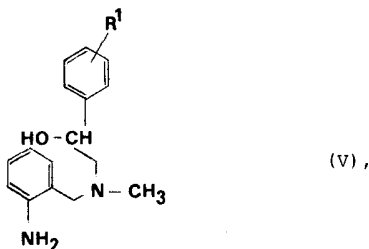
Při postupu podle vynálezu se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV. Cyklizace se provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Pro tento účel je možno použít minerálních kyselin (například sírové kyseliny, polyfosforečné kyseliny atd.) nebo Lewisových kyselin (například fluoridu boritého, chloridu boritého, chloridu zinečnatého a chloridu ciničitého atd.).

Zvláště výhodným kyselým katalyzátorem je kyselina sírová. Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, výhodně v halogenovaných uhlovodících (například v methylenchloridu, chloroformu atd.).

Reakční teplota je závislá na aktivitě katalyzátoru. Použije-li se jako katalyzátoru kyseliny sírové, pak reakce probíhá rychle již při nízké teplotě, například při teplotě 0 až 6 °C.

Reakční směs se může zpracovávat o sobě známými metodami. Používá-li se jako katalyzátoru kyseliny sírové, pak se reakční směs vylíje na leď, směs se zalkalizuje a produkt se izoluje extrakcí organickým rozpouštědlem. Jako extrakčního činidla se používá výhodně halogenovaných uhlovodíků (například chloroformu).

Výchozí sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V



v němž

R¹ má shora uvedený význam,
s isokyanátem obecného vzorce III

R - NCO

(III),

v němž

R má shora uvedený význam.

Tato reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle. Jako reakčního prostředí se výhodně používá aromatických uhlovodíků (například benzenu, toluenu, xylenů atd.). Reakce se provádí za zahřívání, výhodně při teplotě varu reakční směsi.

Reakční směs se může zpracovávat o sobě známými metodami. Tak se například oddestiluje rozpouštědlo a zbytek se čistí chromatografickými metodami.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známy (srov. britský patentový spis č. 1 614 192).

Sloučeniny obecného vzorce I lze přeměnit na jejich adiční soli tvořené s kyselinami, které jsou přijatelné z farmaceutického hlediska. Tvorba solí se může provádět obecně známými a používanými metodami. Báze obecného vzorce I se nechá reagovat s odpovídající kyselinou ve vhodném inertním rozpouštědle.

Kyselina se používá výhodně ve stechiometrickém množství. Lze postupovat také tak, že se sloučenina obecného vzorce I uvolní ze své soli, která není přijatelná z farmaceutického hlediska, pomocí silné báze, a získaná volná báze obecného vzorce I se pak nechá reagovat s odpovídající kyselinou, která je přijatelná z farmaceutického hlediska.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mají cenné farmakologické vlastnosti a vykazují zvláště cenné účinky na centrální nervový systém. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat zejména jako účinná složka antidepresivních nebo/a antiparkinsonických prostředků.

Předložený vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují jako účinnou látku jednu nebo několik sloučenin obecného vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou a inertní netoxické, pevné nebo kapalné farmaceuticky použitelné nosné látky.

Farmaceutické přípravky se mohou vyskytovat ve formách vhodných pro orální aplikaci (například ve formě tablet, kapslí, dražé, roztoků, emulzí, suspenzí atd.) nebo pro parenterální aplikaci (například ve formě injekcí).

Farmaceutické přípravky mohou obsahovat obvyklé inertní pevné nebo kapalné nosné látky (jako například mastek, škrob, hořečnatou sůl stearové kyseliny, uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý, vodu, alkoholy, polyalkylenglykol atd.).

Tyto přípravky mohou obsahovat také obvyklé farmaceutické pomocné prostředky (jako jsou například smáčecí prostředky, prostředky usnadňující rozpad, přísady ke zlepšení chuti atd.).

Farmakologická účinnost sloučenin vyráběných postupem podle předloženého vynálezu se určuje následujícími testy:

- 1) Akutní toxicita; subkutánní aplikace; hodnoty LD_{50} měřené po 96 hodinách pozorování.
- 2) Subkutánní dávka, která inhibuje katalepsii vyvolanou $13 \mu\text{mol/kg}$ haloperidolu na 50 % u myši.
- 3) Nejnižší intraperitoneální dávka, která zvyšuje nebo snižuje motilitu myši.
- 4) Subkutánní dávka, která inhibuje katalepsii vyvolanou dávkou $110 \mu\text{mol/kg}$ tetrabenazinu u 50 % myši.
- 5) Subkutánní dávka, která zabraňuje ptose vyvolané dávkou $79 \mu\text{mol/kg}$ tetrabenazinu u 50 % myši.

6) Nejnižší subkutánní dávka, která u myši zamezuje poklesu teploty měřené v konečníku, který byl vyvolán podáním dávky 1,6 $\mu\text{mol/kg}$ reserpinu.

7) Nejnižší intravenosní dávka, která u koček zvyšuje krevní tlak a zvyšuje účinek dopaminu na membránu nictitans.

8) Nejnižší subkutánní dávka, která ještě vyvolává stereotypii u krysy.

9) Dávka, která vyvolává charakteristické kruhové pohyby po elektrolytickém poškození substantia nigra.

10) Dávka, která vyvolává významné snížení hladiny prolaktinu po 4 dnech působení dávkou 0,073 $\mu\text{mol/kg}$ estradiolu, na krysách, kterým byl tři týdny předtím vyňat vaječník.

Testovány byly následující sloučeniny:

sloučenina A = sloučenina z příkladu 4

sloučenina B = sloučenina z příkladu 5

Nomifensin = srovnávací sloučenina, tj. 8-amino-4-fenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, který je popsán v britském patentovém spisu č. 1 164 192.

Výsledky testů jsou shrnuty v následujících tabulkách I a II.

T a b u l k a I

Testovaná sloučenina	Testy												$\frac{\text{ED}_2}{\text{ED}_4}$
	1	2	3	4	5	6							
	ED	TI	ED	+/-	TI	ED	TI	ED	TI	ED	TI		
Nomifensin	1 128 56	20	28+	40	37	30	4,2	268	28	40	1,6		
A	>2 049 246	>8	31-	>66	90	>23	31	>66	>205		2,7		
B	>2 566 >214	>12	43-	>60	128	>20	32	>80	86	>30	>1,7		

T a b u l k a II

Testovaná sloučenina	Test			
	7	8	9	10
Nomifensin	1,4	23	42	28
A	6,1	275		143
B	> 11	178		107

Akutní toxicita byla stanovována na myši. Testy 2 až 6 byly rovněž prováděny na myši. Dávky jsou vyjádřeny v mikromol/kg. Terapeutický index (TI) je poměrem LD/ED.

V testu 3 znamená "+" zvýšení motility
"-" snížení motility.

Označení ">" znamená, že v aplikované dávce je sloučenina neúčinná.

TBZ = tetrabenazin.

Testy 7 až 10 se provádějí na kočkách a krysách a dávky jsou vyjadřovány mikromol/kg.

Testy 2, 8, 9 a 10 jsou vhodné pro hodnocení stimulace dopaminergního účinku testovaných

sloučenin (potencionální antiparkinsonický prostředek). Testy 4, 5, 6 a 7 poskytují informaci o inhibičním účinku na příjem katecholaminu (potencionální antidepresivní účinek).

V tabulce se jako srovnávací látky používá "Nomifensin". Toto známé léčivo má antiparkinsonické a antidepresivní účinky.

Spektrum účinků sloučenin podle vynálezu se liší od spektra účinků Nomifensinu. Sloučeniny vzorce I nezvyšují spontánní motilitu myší. Naproti tomu má Nomifensin schopnost zvyšovat spontánní motilitu. Nepřítomnost uvedeného psychomotoricky stimulačního účinku, který je podobný účinku amfetaminu, je příznivým faktorem z terapeutického hlediska.

Na základě srovnání výsledků anti-haloperidolového testu (dopaminergní typ) a anti-tetabenazinového účinku, které jsou charakteristické pro antidepresivní účinek, je možno konstatovat následující:

Kvociet hodnot ED ze sloupců 2 a 4 je vysoký v případě Nomifensinu (1,6) a sloučeniny A (2,7) a sloučeniny B (1,7). To znamená, že tyto sloučeniny jsou relativně silnějším antidepresivním prostředkem než antiparkinsonickým prostředkem.

Další podrobnosti jsou patrné z dále uvedených příkladů, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Příprava 8-(n-butylkarbamoylamino)-4-fenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-maleátu

Směs 5,2 g (0,02 mol) N-(2-aminobenzyl)-1-fenyl-2-methylamino-1-ethanolu, 2,2 g (0,022 mol) n-butylisokyanátu a 10 ml absolutního benzenu se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs odpaří ve vakuu. 7,2 g získaného oleje stáním ztuhne.

Produktem je N-2-butylkarbamoylamino)benzyl -1-fenyl-2-methylamino-1-ethanol.

7,2 g surového produktu, který byl připraven podle předchozího odstavce, se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu, získaný roztok se přikape k 4,4 ml koncentrované sírové kyseliny při teplotě 2 až 6 °C po dobu 30 minut, načež se vylije na 100 g ledu, směs se zalkalizuje 30% vodným roztokem hydroxidu sodného a čtyřikrát se extrahuje vždy 100 ml chloroformu.

Spojené chloroformové extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Takto se získá 5,4 g nažloutle bílého pevného produktu. Tento produkt se rozpustí ve 30 ml ethanolu a přidá se 2,75 g (0,0235 mol) maleinové kyseliny.

Reakční směs se zředí 300 ml etheru (po částech), ochladí se a vyloučený produkt se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi ethanolu a etheru. Získá se 6,0 g sloučeniny uvedené v názvu. Výtěžek 61,6 %. Teplota tání 145 °C.

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se vyrobí sloučeniny, které jsou uvedeny v následujících příkladech 2 až 5.

P ř í k l a d 2

Příprava 8-(ethylkarbamoylamino)-4-fenyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-maleátu

Teplota tání: 140 °C (rozklad).

Analýza pro:

$C_{23}H_{27}N_3O_5$ (molekulová hmotnost 425,49)

247182

7

vypočteno 64,93 % C, 6,40 % H, 9,88 % N;
nalezeno 65,13 % C, 6,49 % H, 9,92 % N.

P ř í k l a d 3

Příprava 4-fenyl-2-methyl-8-(n-propylkarbamoylamino)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-maleátu

Teplota tání: 149 až 150 °C

Analýza pro:

$C_{24}H_{29}N_3O_5$ (molekulová hmotnost 439,515)

vypočteno 65,59 % C, 6,65 % H, 9,56 % N;
nalezeno 65,80 % C, 7,08 % H, 9,48 % N.

P ř í k l a d 4

Příprava 8-(n-butylkarbamoylamino)-4-(p-chlorfenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-maleátu

Teplota tání: 134 °C (rozklad).

Analýza pro:

$C_{25}H_{30}ClN_3O_5$ (molekulová hmotnost 487,99)

vypočteno 61,53 % C, 6,20 % H, 8,61 % N, 7,27 % Cl;
nalezeno 60,97 % C, 6,30 % H, 8,64 % N, 7,51 % Cl.

P ř í k l a d 5

Příprava 2-methyl-8-(n-butylkarbamoylamino)-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-maleátu

Teplota tání: 169 °C (rozklad)

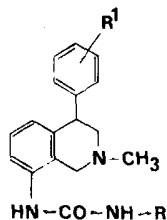
Analýza pro:

$C_{25}H_{30}ClN_3O_5$ (molekulová hmotnost 487,99).

vypočteno 66,79 % C, 7,11 % H, 8,99 % N;
nalezeno 66,30 % C, 7,30 % H, 8,89 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 8-karbamoylamino-4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu obecného vzorce



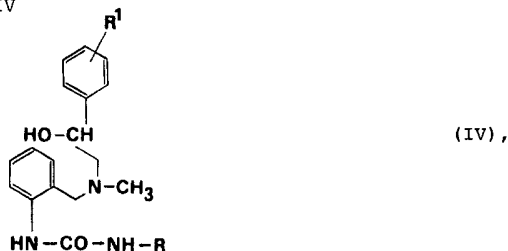
(I),

v němž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R a R^1 mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá minerální kyseliny nebo Lewisovy kyseliny.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá kyseliny sírové.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 6 °C.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená methylovou skupinu nebo atom chloru v p-poloze a R znamená n-butylovou skupinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučenin obecného vzorce IV, v němž R a R^1 mají v tomto bodě shora uvedený význam.