
Octrooiraad



Nederland

⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8002540

⑲ NL

⑤4 Nieuwe isochinoline derivaten, werkwijzen ter bereiding ervan en farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.

⑤1 Int.Cl³: C07D417/02, A61K31/47.

⑦1 Aanvrager: Rhone-Poulenc Industries te Parijs.

**⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.**

②1 Aanvraag Nr. 8002540.

②2 Ingediend 1 mei 1980.

③2 Voorrang vanaf 9 mei 1979, 4 december 1979.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 7911707, 7929752.

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 11 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe isochinoline derivaten, werkwijzen ter bereiding ervan en farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe isochinoline derivaten met de algemene formule 1, waarin R een groep met de algemene formule 2 voorstelt, waarin R_2 een alkyl groep met 1 - 8 koolstof atomen en n 1 of 2 voorstellen, hun (R) en (S) vormen, alsmede hun mengsels, zouten, werkwijzen ter bereiding ervan en farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.

Volgens de onderhavige uitvinding kunnen de nieuwe verbindingen verkregen worden door ringsluiting van een 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline met de algemene formule 3, waarin R zoals hiervoor 10 gedefinieerd is. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd door verwarming in een zuur milieu. Het is bijzonder doelmatig te werk te gaan bij een temperatuur tussen 65 en 100°C in een oplossing van een mineraalzuur in water, bij voorbeeld zoutzuur.

Het 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline met de algemene formule 15 3 kan verkregen worden door inwerking van een isothiocyanaat met de algemene formule 4, waarin R zoals hiervoor gedefinieerd is, op 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline met formule 5. In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals een alcohol, bij voorbeeld ethanol, door te werk te gaan bij 20 een temperatuur tussen 20 en 50°C.

Het 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline kan bereid worden uit phenylalanine volgens de methode beschreven door S. Yamada en T. Kunieda, Chem. Pharm. Bull., 15, (1967) 490.

Wanneer men het L-phenylalanine toepast, wordt de verbinding 25 met de algemene formule 1 verkregen in de (S) vorm.

Wanneer men het D-phenylalanine toepast, wordt de verbinding met de algemene formule 1 verkregen in de (R) vorm.

Wanneer men het D,L-phenylalanine toepast, wordt de verbinding met de algemene formule 1 verkregen in de (R.S) vorm.

30 Het isothiocyanaat met de algemene formule 4 kan verkregen worden door condensatie van koolstofdissulfide met 5-aminoisochinoline met de algemene formule 6, waarin R_2 en n zoals hiervoor gedefinieerd zijn, gevolgd door toevoeging van dicyclohexylcarbodiimide.

De condensatie wordt in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid 35 van een base, zoals een tertiair amine, bij voorbeeld triethylamine. Men gaat doelmatig te werk in een organisch oplosmiddel, zoals pyridine, bij een temperatuur tussen -10 en 25°C.

Het 5-aminoisochinoline met de algemene formule 6 kan ver-

kregen worden uit een isochinoline met de algemene formule 7, waarin R_2 en n zoals hiervoor gedefinieerd zijn, door toepassing van de methode door N.P. Buu-Hoï c.s., J. Chem. Soc., 3924 (1964).

Het isochinoline met de algemene formule 7 kan bereid worden
5 door inwerking van een overeenkomstig alkali-metaal alcoholaat op een 3-halogeën-alkylisochinoline-waterstofhalogenide met de algemene formule 8, waarin n zoals hiervoor gedefinieerd is en X een chloor- of broomatoom voorstelt. Men gaat in het algemeen te werk in een oplossing in de overeenkomstige alcohol R_2OH bij een temperatuur
10 tussen $20^{\circ}C$ en de temperatuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloeikoeling kookt.

Het 3-halogeën-alkylisochinoline-waterstofhalogenide met de algemene formule 8 kan bereid worden door halogenering van een 3-hydroxy-alkylisochinoline met de algemene formule 9, waarin n zoals
15 hiervoor gedefinieerd is. De chlorering wordt in het algemeen uitgevoerd door inwerking van thionylchloride, bij een temperatuur tussen $25^{\circ}C$ en de temperatuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloeikoeling kookt. De bromering wordt in het algemeen uitgevoerd door inwerking van een geconcentreerde oplossing van waterstofbro-
20 mide in water bij een temperatuur tussen $50^{\circ}C$ en de temperatuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloeikoeling kookt.

Het 3-hydroxy-methylisochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven door B.R. BROWN c.s., J. Chem. Soc., 1145 (1951).

25 Het 3-(2-hydroxyethyl)isochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven in de Japanse octrooiaanvraag 78/127483.

Het isochinoline met de algemene formule 7, waarin n 2 voorstelt, kan eveneens verkregen worden door hydrogenering van een enolether met de algemene formule 10, waarin R_2 zoals hiervoor ge-
30 definieerd is. De hydrogenering wordt in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid van palladium op kool, in een organisch oplosmiddel zoals een alcohol (bij voorbeeld methanol of ethanol) en men gaat te werk bij een temperatuur van ongeveer $20^{\circ}C$ onder een druk van ongeveer 1500 kPa.

35 De enolether met de algemene formule 10 kan bereid worden volgens een Wittig reactie door condensatie van een fosforan met de algemene formule 11, waarin R_2 zoals hiervoor gedefinieerd is, met 3-formylisochinoline, volgens de omstandigheden beschreven door A. MAERCKER, Organic Reactions, 14, (1965) 270.

40 Met 3-formylisochinoline kan bereid worden volgens de

methode beschreven door J. TEAGUE, J. Amer. Chem. Soc., 73, (1951)
688

Het phosphoran met de algemene formule 11 kan bereid worden
door behandeling van het overeenkomstige fosfoniumbromide of -
5 chloride met een base (bijvoorbeeld behandeling met natriummetha-
nolaat in methanol of behandeling met butyllithium in ether of tetra-
hydrofuran).

Volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met de algemene
formule 1 eveneens verkregen worden door inwerking van een 5-amino-
10 isochinoline met de algemene formule 6 op een zout met de algemene
formule 12, waarin R_1 een chlooratoom, een alkylthiogroep, waarvan
het alkyldeel 1 tot 4 koolstofatomen bevat of benzylthio en $A^\ominus$
een anion voorstellen.

Wanneer R_1 een chlooratoom voorstelt, stelt $A^\ominus$ een chloride-
15 ion voor; wanneer R_1 een alkylthiogroep (bij voorkeur methylthio)
of benzylthio voorstelt, stelt $A^\ominus$ een jodide-, sulfaat-, tetrafluor
boraat- of fluorsulfonaat-ion voor.

Wanneer R_1 een chlooratoom voorstelt en $A^\ominus$ een chloride-ion,
wordt de reactie uitgevoerd in een organisch oplosmiddel zoals ace-
20 tonitrile, bij aanwezigheid van een base zoals triethylamine, bij
een temperatuur van ongeveer 20°C.

Wanneer R_1 een alkylthio- of benzylthio-groep voorstelt en
 $A^\ominus$ een jodide-, sulfaat-, tetrafluorboraat- of fluorsulfonaat-ion,
wordt de reactie uitgevoerd in een basischorganisch oplosmiddel zo-
25 als pyridine, bij een temperatuur van ongeveer 20°C.

Het zout met de algemene formule 12, waarin R_1 een chloor-
atoom en $A^\ominus$ om een chloride-ion voorstellen, kan verkregen worden
door inwerking van een chloreringsmiddel, zoals fosgeen, fosforpen-
tachloride, thionylchloride of oxalylchloride op het 1,5,10,10a
30 tetrahydro- thiazolo [3,4-b] isochinolinethion-3 met formule 13.
In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd in een organisch oplos-
middel of een mengsel van organische oplosmiddelen zoals het mengsel
van tolueen en tetrahydrofuran bij een temperatuur tussen 0 en 70°C.

Het zout met de algemene formule 12, waarin R_1 een alkylthio-
35 of benzylthio-groep en $A^\ominus$ een jodide-, sulfaat-, tetrafluorboraat-
of fluorsulfonaat-ion voorstellen, kan respectievelijk verkregen
worden door inwerking van een reactieve ester met de algemene for-
mule 14, waarin R'_1 een alkylgroep met 1 tot 4 koolstofatomen of een
benzylgroep voorstelt en A_1 een rest van een reactieve ester zoals
40 een joodatoom of een alkoxysulfonyloxygroep voorstelt of door in-

werking van triethyloxonium-tetrafluorboraat of methylfluorsulfonaat op een verbinding met de algemene formule 8. In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd al of niet bij aanwezigheid van een organisch oplosmiddel zoals dichloormethaan bij een temperatuur van ongeveer 5 20°C.

Het thiazoloisochinoline-derivaat met formule 13 kan verkregen worden door inwerking van koolstofdisulfide in basisch milieu op een 1.2.3.4-tetrahydroisochinoline met de algemene formule 15, waarin E een halogeenatoom of een hydroxysulfonyloxygroep voorstelt. 10 Men gaat in het algemeen te werk in een waterbevattend milieu, bij aanwezigheid van natriumhydroxyde bij een temperatuur van ongeveer 20°C.

De verbindingen met de algemene formule 15 kunnen verkregen worden door inwerking van een mineraalzuur op 3-hydroxymethyl- 15 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline.

Wanneer men de verbinding met de algemene formule 15 wil verkrijgen, waarin E een hydroxysulfonyloxygroep voorstelt, gaat men in het algemeen te werk door inwerking van zwavelzuur, in water bevattend milieu, bij een temperatuur van ongeveer 100°C of in een organisch oplosmiddel (zoals dimethylformamide) bij aanwezigheid van 20 dicyclohexylcarbodiimide bij een temperatuur van ongeveer 20°C.

Wanneer men de verbinding met de algemene formule 15 wil verkrijgen, waarin E een broomatoom voorstelt, gaat men in het algemeen te werk door inwerking van een 48% oplossing van waterstofbromide 25 in water bij de temperatuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloeiokoeling kookt en men isoleert de verbinding in de vorm van het waterstofbromide.

Wanneer men de verbinding met de algemene formule 15 wil verkrijgen, waarin E een chlooratoom voorstelt, wordt de reactie in het 30 algemeen uitgevoerd door inwerking van thionylchloride in een organisch oplosmiddel, zoals chloroform, verzadigd met waterstofchloride gas en men gaat te werk bij de temperatuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloeiokoeling kookt, waarna men de verkregen verbinding isoleert in de vorm van het waterstofchloride.

35 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen eveneens worden omgezet tot additiezouten met zuren. De additiezouten kunnen verkregen worden door inwerking van de verbinding op zuren, in geschikte oplosmiddelen; als organische oplosmiddelen past men bijvoorbeeld alkoholen, ketonen, ethers of gechloreerde oplosmiddelen toe; het 40 gevormde zout slaat neer na eventuele concentratie van de oplossing

8002540

ervan en wordt door filtratie of decanteren afgescheiden.

De verbindingen met de algemene formule 1 en/of hun zouten kunnen eventueel gezuiverd worden volgens fysische methoden zoals kristallisatie of chromatografie.

5 De verbindingen met de algemene formule 1 hebben opmerkelijke farmacologische eigenschappen. Het zijn bijzonder belangwekkende analgetica, anti-ontstekingsmiddelen en anti-thermische middelen.

Anderzijds zijn de verbindingen met de algemene formule 1 in de zuivere (S-vorm) of gemengd met een substantiële hoeveelheid
10 van de (R-vorm) anti-virusmiddelen.

De anti-ontstekingsactiviteit uit zich bij de rat bij doseringen tussen 5 en 50 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van K.F. BENITZ en L.M. HALL /Arch. Int. Pharmacodyn., 144, (1963) 1857.

De analgetische activiteit uit zich bij de rat bij doseringen
15 tussen 2 en 30 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van E. SIEGMUND c.s., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, (1957) 729 en volgens de techniek van L.O. RANDALL en J.J. SELITTO, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, (1957) 409 gemodificeerd door K.F. SWINGLE c.s., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, (1971) 536.

20 De anti-thermische activiteit uit zich bij de rat bij doseringen tussen 2 en 30 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van J.J. LOUX c.s., Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, (1972) 674.

De anti-virus activiteit wordt in het bijzonder uitgeoefend op de vira van de rhinovirusgroep.

25 Op cellulaire kweken van menselijke fibroblasten MRC-5, geïnfecteerd met menselijk rhinovirustype 1B (bron R 1112), wekken de verbindingen volgens de uitvinding een volledige remming op van het cytopathogene effect en van de vermenigvuldiging van vira bij concentraties die liggen tussen ongeveer $7 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ (maximale non-cyto-
30 toxische concentratie) en $0,2 - 7 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ minimale remmingsconcentratie.

Anderzijds is de acute toxiciteit van de verbindingen volgens de uitvinding, uitgedrukt door hun LD_{50} groter dan 900 mg/kg langs orale weg bij de muis.

35 Van bijzonder belang zijn de verbindingen met de algemene formule 16, waarin R_2 een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen voorstelt, en hieronder in het bijzonder de volgende verbindingen:

3 - /[(3-ethoxyméthyl-isochinolyl-5) imino] 1,5,10,10a tetrahydrothiazolo [3,4-b] isochinoline en

40 3 - /[(3-methoxymethyl-isochinolyl-5) imino] 1,5,10,10a tetrahydro-

thiazolo $\overline{3},4\text{-b}$ isochinoline.

Voor de medische toepassing worden de nieuwe verbindingen gebruikt in de toestand van de base of in de toestand van farmaceutisch aanvaardbare zouten, d.w.z. niet-toxisch bij de gebruiksdoseringen.

5 VOORBEELD 1.

Aan een oplossing van 4,1 g 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline in 150 cm³ pyridine volgt men 7,2 g 3-methylthio 1,5,10,10a tetrahydro- thiazolo $\overline{3},4\text{-b}$ isochinolinium-jodide (S) toe. De suspensie wordt gedurende 24 uren bij een temperatuur van ongeveer 20°C ge-
10 roerd. Het onoplosbare bestanddeel gaat geleidelijk in oplossing. Men concentreert onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 60°C tot droog. Het residu wordt opgelost in een mengstel van 100 cm³ dichloormethaan en 100 cm³ 1 N natriumhydroxyde. De organische fase wordt gedecanteerd, met 50 cm³ water gewassen, met magnesium sulfaat
15 gedroogd, gefiltreerd en het filtraat wordt onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 40°C tot droog ingedampt. Het residu wordt herkristalliseerd uit 80 cm³ isopropanol. Men verkrijgt op deze wijze 5,2 g 3- $\overline{3}$ -ethoxymethyl-isochinolyl-5)imino-1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo $\overline{3},4\text{-b}$ isochinoline (S) in de vorm van een lichtgele
20 vaste stof, die bij 88°C smelt.

Het 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Aan een oplossing van 24 g 3-ethoxymethyl-5-nitro-isochinoline in 350 cm³ ethanol voegt men 3,5 g katalysator toe (3% palladi-
25 um op kool). Men laat een waterstofstroom gedurende 4 uren doorborrelen onder handhaving van de temperatuur op ongeveer 25°C met behulp van een koud-water bad. Men filtreert de suspensie en damp het filtraat onder verminderde druk van 2,7 kPa bij 50°C tot droog in. Het residu wordt herkristalliseerd uit 200 cm³ di-isopropyl-
30 ether. Men verkrijgt 16,5 g 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline, dat bij 95°C smelt.

Het 3-ethoxymethyl-5-nitro-isochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Men lost 31 g 3-ethoxymethyl-isochinoline op in 100 cm³ zwa-
35 velzuur van 95 % (dichtheid 1,83). Aan deze tot 0°C gekoelde oplossing voegt men druppelsgewijze in 30 minuten op een zodanig wijze dat de 10°C niet wordt overschreden, een mengsel toe van 35 cm³ zwa-
velzuur van 95 % (dichtheid 1,83) en 10,2 cm³ salpeterzuur van 70 % (dichtheid 1,42). Men vervolgt de roerbehandeling gedurende 16 uren,
40 waarbij men de temperatuur tot ongeveer 20°C laat oplopen. Men giet

8002540

het mengsel in 1 liter van een mengsel van ijs en water, voegt een 20% oplossing van ammoniak in water toe (dichtheid 0,9) tot een pH van ongeveer 10 verkregen is zonder de 30° C te overschrijden. De gele suspensie wordt 4 maal met 200 cm³ dichloormethaan geëxtraheerd; 5 men verenigt de organische extracten, wast deze 2 maal met 50 cm³ water, droogt met magnesiumsulfaat, filtreert en dampst het filtraat bij 40° C onder een verminderde druk van 2,7 kPa tot droog in. Men verkrijgt 24 g 3-ethoxymethyl-5-nitro-isochinoline, dat bij 54° C smelt.

10 Het 3-ethoxy-methyl-isochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Onder terugvloeikoeling kookt men gedurende 8 uren een mengsel van 40 g 3-chloormethyl-isochinoline waterstofchloride en 40 g natriumethanolaat in 700 cm³ ethanol. Na koeling tot 20° C filtreert men 15 en dampst het filtraat in tot droog bij 50° C onder een verminderde druk van 2,7 kPa. Men neemt het residu op in 500 cm³ dichloormethaan, wast 3 maal met 100 cm³ water, droogt de organische fase met magnesiumsulfaat, filtreert en dampst het filtraat onder een verminderde druk van 2,7 kPa bij 40° C tot droog in. Het olieachtige residu wordt 20 bij 110-114° C gedestilleerd onder een druk van 0,08 kPa. Men verkrijgt 31g 3-ethoxymethyl-isochinoline, een niet-gekleurde olie.

Het 3-chloormethyl-isochinoline waterstofchloride kan op de volgende wijze bereid worden:

Aan 130 cm³ thionylchloride voegt men 110 g-3-hydroxymethyl- 25 isochinoline toe, terwijl op een zodanigewijze wordt gekoeld, dat de temperatuur tussen 25° C en 30° C wordt gehouden. Daarna verwarmt men om het reactiemengsel op koken onder terugvloeikoeling te brengen met een zodanige snelheid, dat de gasontwikkeling niet te sterk wordt. Men kookt gedurende 90 minuten onder terugvloeikoeling (tot 30 het einde van gasontwikkeling) en daarna nog 30 minuten. Men koelt tot 5° C met ijs, filtreert de gevormde vloeistof en wast de vaste stof met diethylether. Men verkrijgt 136 g 3-chloormethylisochinoline waterstofchloride dat bij 202° C smelt.

Het 3-hydroxymethylisochinoline kan bereid worden volgens de 35 methode B.R. BROWN c.s., J. Chem. Soc., 1145 (1951).

VOORBEELD 2.

Aan een oplossing van 0,03 g 5-amino-3-ethoxymethyl-isochinoline in 10 cm³ pyridine voegt men 0,06 g 3-benzylthio-1,5,10,10a tetrahydro-thialozo [3,4-b]isochinolinium-jodide (S) toe. De suspensie wordt gedurende 48 uren bij 20° C geroerd. Het onoplosbare 40

8002540

bestanddeel gaat geleidelijk in oplossing. Men concentreert onder een verminderde druk van 3,3 kPa bij 60°C tot droog. Het residu wordt opgelost in een mengsel van 20 cm³ dichloormethaan en 5 cm³ 1 N natriumhydroxyde. Na roeren en decanteren wordt de organische
5 fase 2 maal met 10 cm³ water gewassen, met natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en daarna onder een verminderde druk van 3,3 kPa bij 40°C tot droog geconcentreerd. Men verkrijgt 0,04 g 3-(3-ethoxymethyl-isochinolyl-5) imino-1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo [3,4-b] isochinoline (S) (smpt. 88°C).

10 Het 3-benzylthio-1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo [3,4-b] isochinolinium-jodide (S) kan op de volgende wijze verkregen worden;

Men lost 8,8 g 1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo [3,4-b] isochinolinethion-3 (S) in 100 cm³ dichloormethaan op en men voegt 9,5 g benzyl-jodide toe. Na 48 uren op een temperatuur gehouden te
15 zijn van ongeveer 20°C voegt men 200 cm³ di-isopropylether toe. Het verkregen neerslag wordt gefiltreerd, met di-isopropylether gewassen en onder een verminderde druk van 0,13 kPa bij 20°C gedroogd. Op deze wijze verkrijgt men 15,6 g 3-benzylthio-1,5,10,10a tetrahydro-thialozo [3,4-b] isochinolinium-jodide - (S).

20 VOORBEELD 3.

Aan een oplossing van 6,8 g 5-amino-3-methoxymethyl-isochinoline in 200 cm³ pyridine, voegt men 13,0 g 3-methylthio-1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo [3,4-b]isochinoliniumjodide - (S) toe. Na 18 uren op een temperatuur van ongeveer 20°C gehouden te zijn, concen-
25 treert men onder een verminderde druk van 3,3 kPa tot droog. Het residu wordt opgelost in een mengsel van 100 cm³ 4 N natriumhydroxyde en 200 cm³ dichloormethaan. De organische fase wordt gedecanteerd, met 100 cm³ water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en vervolgens onder een verminderde druk van 2,7 kPa tot droog gecon-
30 centreerd bij 40°C. Het residu wordt gekristalliseerd door samenwrijven met 50 cm³ di-isopropylether, gevolgd door herkristallisatie uit 200 cm³ ethanol. Men verkrijgt op deze wijze 11,3 g (3-methoxymethyl-isochinolyl-5) imino-1,5,10,10a tetrahydro-thiazolo [3,4-b] isochinoline-(S) in de vorm van lichtbêige kristallen, die bij 134°
35 C smelten.

$$[\alpha]_D^{20} = -468 \pm 2^\circ (c = 1, \text{chloroform}).$$

Het 5-amino-3-methoxymethyl-isochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Aan een oplossing van 78 g 3-methoxymethyl-5-nitroisochinoline in 2 liter ethanol voegt men 8 g katalysator toe (3% palladium op

8002540

kool). Men roert deze suspensie en laat waterstof gedurende 6 uren doorborrelen, waarbij de temperatuur tussen 20 en 25°C wordt gehandhaafd met behulp van een koud-water bad. Men filtreert en damp
het filtraat tot droog in bij 60°C onder een verminderde druk van
5 2,7 kPa. Het residu wordt herkristalliseerd uit 500 cm³ di-isopropyl-
ether. Men verkrijgt 47 g 5-amino-3-methoxymethyl-isochinoline met
een smeltpunt van 105°C.

Het 3-methoxymethyl-5-nitro-isochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

10 Men lost 68,8 g 3-methoxy/methyl-isochinoline op in 300 cm³
zwavelzuur van 95% (dichtheid 1,83). Aan deze tot 0°C gekoelde op-
lossing voegt men druppelsgewijze in 30 minuten, zodanig dat de tem-
peratuur niet hoger wordt dan 10°C, een mengsel toe van 25 cm³ sal-
peterzuur van 70% (dichtheid 1,42) en 100 cm³ zwavelzuur van 95%
15 (dichtheid 1,83). Men vervolgt de roerbehandeling gedurende 16 uren,
waarbij men de temperatuur tot ongeveer 20°C laat oplopen. Men giet
het mengsel in 2 liter van een mengsel van ijs en water en men
voegt een 20% ammoniak-oplossing (dichtheid 0,9) tot het verkrijgen
van een pH van ongeveer 10, zonder de temperatuur van 30°C te over-
20 schrijden, toe. De verkregen gele oplossing wordt 4 maal met 400 cm³
dichloormethaan geëxtraheerd; men verenigt de organische extracten,
wast deze 2 maal met 50 cm³ water, droogt met magnesiumsulfaat, fil-
treert en damp
het filtraat bij 40°C onder een verminderde druk van
2,7 kPa tot droog in. Men verkrijgt 78 g 3-methoxymethyl-5-nitro-iso-
25 chinoline met een smeltpunt van 91°C.

Het 3-methoxymethyl-isochinoline kan op de volgende wijze be-
reid worden:

Gedurende 8 uren verhit men onder terugvloeiakoeling een meng-
sel van 96 g 3-chloormethyl-isochinoline-waterstofchloride en 80 g
30 natriummethanolaat in 1,5 liter methanol. Na afkoeling tot 20°C
filtreert men en damp
het filtraat bij 50°C onder een verminderde
druk van 2,7 kPa tot droog in. Men neemt het residu op met 1 liter
dichloormethaan, wast 3 maal met 150 cm³ water, droogt de organische
fase met magnesiumsulfaat, filtreert en damp
het filtraat bij 40°C
35 onder een verminderde druk van 2,7 kPa tot droog in.

Het olieachtige residu wordt bij 82°C onder een verminderde
druk van 0,08 kPa gedestilleerd. Men verkrijgt 68 g 3-methoxy/methyl-
isochinoline, een niet-gekleurde olie.

De farmaceutische preparaten bestaande uit tenminste 1 deri-
40 vaat met de algemene formule 1, in de vorm van de base of een

8002540

farmaceutisch aanvaardbaar zout, tezamen met tenminste 1 verdunnings-
middel of toevoegsel, dat verenigbaar en farmaceutisch aanvaardbaar is,
vormen een ander oogmerk van de onderhavige uitvinding. Deze prepara-
ten kunnen worden toegepast langs intra-nasale, orale, rectale, paren-
5 terale of topicale weg.

Als vaste preparaten voor orale toediening kunnen tabletten,
pillen, poeders (in het bijzonder in gelatine-capsules) of granules
gebruikt worden. In deze preparaten is het werkzame bestanddeel vol-
gens de uitvinding gemengd met één of meer inerte verdunningsmiddelen
10 zoals sacharose, lactose of amidon. Deze preparaten kunnen eveneens
andere bestanddelen bevatten dan de verdunningsmiddelen, bij
voorbeeld een glijmiddel, zoals magnesium-stearaat.

Als vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen far-
maceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen
15 en elixers toegepast worden, die inerte verdunningsmiddelen bevatten,
zoals paraffine-olie. Deze preparaten kunnen eveneens andere bestand-
delen dan de verdunningsmiddelen bevatten, bij voorbeeld bevochti-
gingsmiddelen, zoetstoffen of aroma's.

De preparaten volgens de uitvinding voor intra-nasale of pa-
20 renterale toediening, kunnen steriele waterbevattende of niet-water-
bevattende oplossingen, suspensies of emulsies zijn. Als oplosmiddel
of drager kan men propyleen-glycol, een polyethyleen-glycol, plant-
aardige oliën (in het bijzonder olijfolie, amandelolie of kokosolie)
en injecteerbare organische esters (bij voorbeeld ethyl-oleaat) toe-
25 passen. Deze preparaten kunnen eveneens toevoegsels bevatten, in het
bijzonder bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen of dispengeermid-
delen (soja-lecithine). De sterilisatie kan op verschillende wijze
plaats hebben, bij voorbeeld door het opnemen in het preparaat van
steriliserende middelen, door bestraling, door verwarming of door
30 toevoeging van een conserveermiddel. De preparaten kunnen eveneens
aanwezig zijn in de vorm van steriele vaste preparaten, die op het
tijdstip van toepassing in een injecteerbaar steriel milieu moeten
worden opgelost.

De preparaten voor orale toediening zijn suppositoria, die
35 behalve het werkzame produkt, versnijdingsmiddelen bevatten, zoals
cacao-boter of suppo-cire.

De topicale preparaten zijn in het bijzonder in de vorm van
pommaden.

De preparaten volgens de uitvinding worden in het bijzonder
40 toegepast voor therapie bij de mens vanwege hun anti-ontstekings-

werking, analgetische werking, anti-piretische werking en eventueel anti-viruswerking. Zij zijn in het bijzonder geïndiceerd voor de behandeling van virus-aandoeningen van de ademhalingswegen en eventueel ontstekings-ziekten (verstijvende spondylartritis, acute
5 articulaire reumatiek, artrose), acute en chronische pijnen, reumatische en traumatische algesieën, tand, neurologische en ingewandspijnen, diverse algesieën (kankerachtige pijnen) en koortstoestanden.

Bij de therapie bij de mens hangen de doseringen af van het
10 beoogde effect en de behandelingsduur; zij liggen in het algemeen tussen 100 en 2000 mg per dag voor een volwassene langs orale weg. Zij kunnen 100 mg per dag langs orale weg (druppels of vernevelingen) bereiken.

In het algemeen zal de arts de posologie bepalen, die hij het
15 meest geschikt acht als functie van de leeftijd, het gewicht en alle andere factoren, die eigen zijn aan het te behandelen individu.

Het volgende voorbeeld licht een preparaat volgens de uitvinding toe.

VOORBEELD.

20 Men vervaardigt volgens de gebruikelijke techniek tabletten met doseringen van 100 mg werkzaam produkt met de volgende samenstelling:

3-(3-ethoxymethylisochinolyl-5) imino 1,5,10,10a tetrahydro-thia-	
zolo [3,4-b] isochinoline -(S)	0,100 g
25 amidon	0,110 g
geprecipiteerd siliciumdioxide	0,035 g
magnesiumstearaat	0,005 g

- conclusies -

C O N C L U S I E S.

1. Isochinoline-derivaat met de algemene formule 1, waarin R een groep met de algemene formule 2 voorstelt, waarin R_2 een alkyl-groep met 1 - 8 koolstofatomen en n het getal 1 of 2 voorstellen, de (R) en (S) vormen en de mengsels ervan, in de vorm van de base of
5 een additiezout met een zuur.

2. Werkwijze ter bereiding van isochinoline-derivaten met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin het symbool de bij conclusie 1 vermelde betekenissen heeft, op een op zichzelf bekende wijze bereidt.

10 3. Werkwijze ter bereiding van isochinoline-derivaten, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin het symbool de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezit bereidt doordat men een 1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline met de algemene formule 3, waarin R de bij conclusie 1 vermelde betekenissen
15 bezit, doet ringsluiten, en vervolgens eventueel het verkregen produkt tot een additiezout met een zuur omzet.

4. Werkwijze ter bereiding van een isochinoline-derivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin het symbool de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezit
20 bereidt, doordat men een 5-amino-isochinoline met de algemene formule 17 waarin R de bij conclusie 1 vermelde betekenissen heeft, laat reageren met een zout met de algemene formule 12, waarin R_1 een chlooratoom, een alkylthiogroep, waarvan het alkyl deel 1 - 4 koolstofatomen bevat of benzylthio en $A^{\ominus}$ een anion voorstellen,
25 en vervolgens eventueel het verkregen produkt omzet tot een additiezout met een zuur.

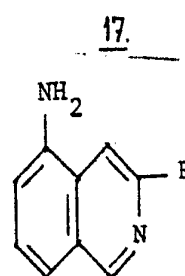
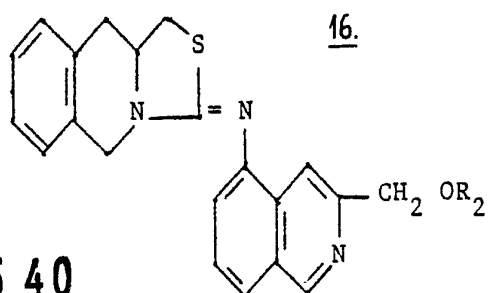
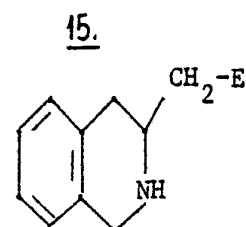
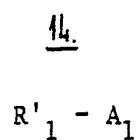
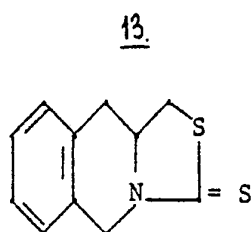
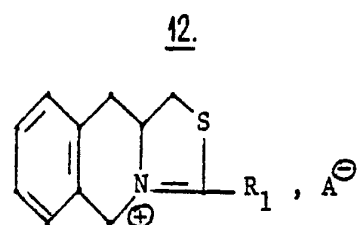
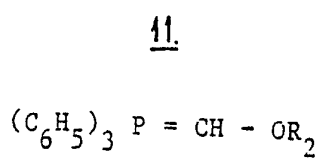
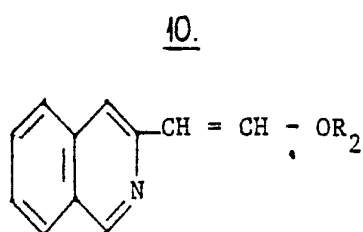
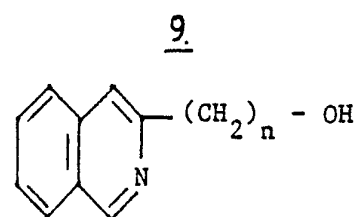
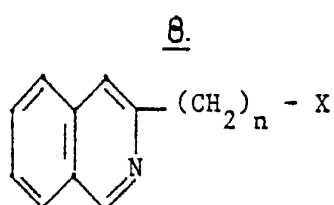
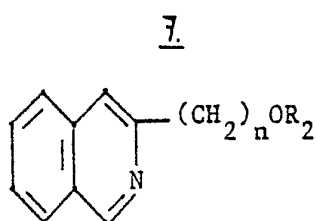
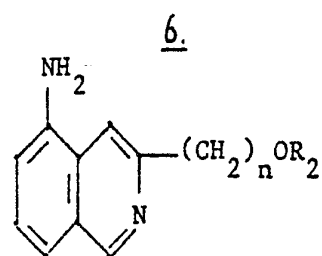
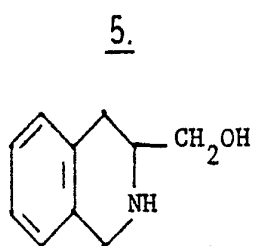
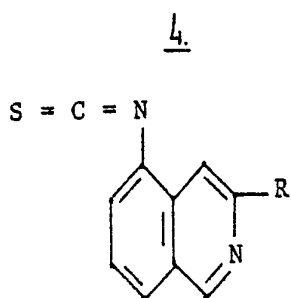
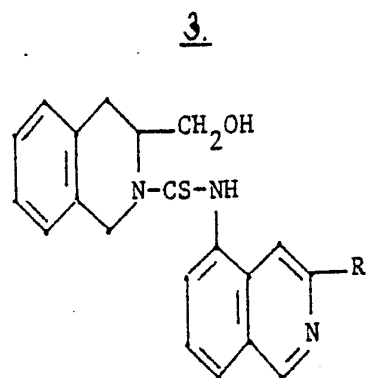
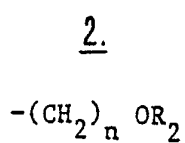
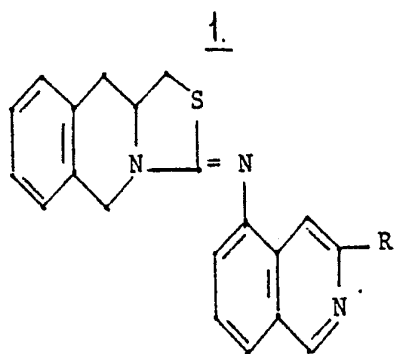
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men een zout met de algemene formule 12 waarin R_1 een chlooratoom en $A^{\ominus}$ een chloride-ion of R_1 een alkylthio- of benzyl-
30 thio-groep en $A^{\ominus}$ een jodide-, sulfaat-, tetrafluorboraat of fluor-sulfonaation voorstellen, laat reageren.

6. Farmaceutisch preparaat gekenmerkt door de aanwezigheid van ten minste 1 verbinding volgens conclusie 1, tezamen met 1 of meer verdunningsmiddelen of versnijdingsmiddelen, die
35 verenigbaar en farmaceutisch aanvaardbaar zijn.

7. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men 1 of meer verbindingen volgens conclusie 1 in een voor een dergelijke toepassing geschikte vorm brengt.

-.--.-.-.-.-.-

800 25 40



8002540