

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53 809

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.II.1965 (P 107 266)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25.X.1967

Kl. 12 p, 1/20

MKP C 07 d

UKD

57/24

Właściciel patentu: E. Merck Aktiengesellschaft, Darmstadt (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania 1, 2, 3, 6, 7, 11 b-sześciowodoro- -4 H-pirazyno-(2,1-a) izochinolin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1,2,3,6, 7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno- [2,1-a]-izochinolin o wzorze 1, w którym R oznacza alkil lub alkanoil o 1—7 atomach węgla, aralkil o 7 lub 8 atomach węgla, fenyl lub benzoil, przy czym każda z tych reszt może być podstawiona jednym lub kilkoma atomami lub grupami F, Cl, Br, OH, NH₂, alko-
ksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, grupą
alkiloaminową, alkanoiloksylową albo grupą alki-
lokarboksamidynową o 1—7 atomach węgla, cyk-
liczną lub niecykliczną grupą dwualkiloaminową
o 2—12 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 ato-
mach węgla, fenylową, ewentualnie podstawioną
grupą benzoiloksylową o 7—10 atomach węgla
łącznie, grupą guanidynową, aminokarbonylową,
metylo- lub etylomerkapto-. Poza tym R może
oznaczać wodór, alkenyl, lub alkynyl o 2—4 ato-
mach C, cykloalkil o 5—6 atomach C, cynamoil, pi-
kolinoil, nikotynoil, izonikotynoil, pirazynoil, ami-
nokarbonyl, metylo- albo fenyloaminokarbonyl
α-iminoalkil o 1—6 atomach C albo guanil.
Związki o wzorze 1 można przeprowadzić w sole
addycyjne z kwasami i czwartorzędowe sole amo-
niowe.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają bardzo war-
tościowe właściwości farmakologiczne, działają na
przykład pogłębiająco na narkozę, uśmierzająco
i/albo uspokajająco i neuroleptycznie. Przy niektó-
rych związkach zaobserwowano efekty sympaty-
kalityczne i obniżające ciśnienie krwi, przy innych

2

przeciwnie, sympatykotoniczne i podwyższające
ciśnienie krwi.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwa-
rza się na drodze jedno- lub dwustopniowej reakcji
związku o wzorze 2, w którym R ma podane po-
wyżej znaczenie, z pochodną 1,2-dwu-X-etanu, w
której X oznacza Cl, Br, J, OH, -O-, -O-CO-O-,
lub -O-SO-O-, albo ze zdolną do reakcji pochodną
kwasu szczawowego, glikolowego, glioksyłowego,
kwasu chloro-, bromo-, lub jodooctowego, aldehy-
du glikolowego, glioksalu, aldehydu chloro- bro-
mo-, lub jodooctowego, po czym ewentualnie
resztę R przeprowadza się w inną resztę R przez
traktowanie środkami alkilującymi, acylującymi,
amidującymi lub zmydlającymi, albo ewentualnie
związki o wzorze 1, przez traktowanie kwasem
przeprowadza się w fizjologicznie tolerowane sole
addycyjne z kwasami, albo przez traktowanie środ-
kami alkilującymi przeprowadza się w fizjologicz-
nie tolerowane czwartorzędowe sole amoniowe.

Korzystnie wytwarza się związki o wzorze 1,
jeśli pochodną 1,2-dwu-X-etanu, w której X ma
wyżej podane znaczenie, poddaje się jedno- lub
dwustopniowej reakcji z 1-aminometylo-1,2,3,4-
czterowodoroizochinoliną o wzorze 3 i otrzymany
związek ewentualnie alkiluje lub amiduje w po-
zycji 2.

Produkt wyjściowy 1-aminometylo-1,2,3,4-cztero-
wodoro-izochinolinę o wzorze 3, jak również od-
powiednią 1-acylo-amidometylo-1,2,3,4-czterowodo-

ro-izochinolinę można otrzymać w znany sposób według Journal of the American Chemical — Society, tom 71, strona 3405 (1949). Pozostałe związki wyjściowe o wzorze 2 można wytwarzać w znany sposób ze związków o wzorze 3 lub ze związków 1-acyloamidometylowych. Na przykład 1-alkilo-

lub 1-aralkilaminometylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę otrzymuje się przez redukcję związku 1-acyloamidometylowego za pomocą wodoru litowo-glinowego.

Jako pochodne 1,2-dwu-X-etanu w sposobie według wynalazku stosuje się 1,2-dwubromoetan, 1,2-dwuchloroetan, 1,2-dwujodoetan, 1-chloro-2-bromoetan, 1-chloro-2-jodoetan, 1-bromo-2-jodoetan, glikol etylenowy, 2-chloroetanol, 2-bromo-etanol, 2-jodoetanol, tlenek etylenu, węglan etylenu, siarczyn etylenu.

Reakcja tych związków ze związkiem o wzorze 3 następuje w sposób znany dla alkiłowania azotu. Jeśli stosuje się związki chlorowcowe, to najlepiej jest prowadzić reakcję zachowując stosunek równoważnikowy substancji reagujących w obecności zasady jak wodorotlenku sodu lub potasu. Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalników lub w obecności rozpuszczalników takich jak metanol, etanol, benzen, acetonitryl lub woda.

Reakcja przebiega przeważnie podczas ogrzewania zwłaszcza do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika i jest zakończona po upływie 10 minut do 5 godzin. Reakcję związku o wzorze 2 z glikolem etylenowym można prowadzić w obecności niklu Raney'a, korzystnie przy wyższych ciśnieniach (do 200 atm) i temperaturach (do 300°C).

Wytwarzanie związku o wzorze 1 ze związku o wzorze 2, a zwłaszcza ze związku o wzorze 3 można prowadzić w sposób wielostopniowy. Można także związek o wzorze 3 poddać reakcji z pochodną 1,2-dwu-X-etanu, która posiada wyższy stopień utlenienia, aniżeli żądany związek o wzorze 1 i prowadzić reakcję w warunkach redukujących albo redukować po syntezie.

Można na przykład wyżej opisaną reakcję prowadzić z kwasem szczawiowym albo z jego nadającą się do reakcji pochodną, zwłaszcza można stosować niższe estry alkilowe kwasu szczawiowego, jak ester dwumetylowy albo ester dwuetylowy kwasu szczawiowego, chlorek oksalilu lub bromek oksalilu, halogenki półestrów kwasu szczawiowego jak chlorek estru monometylowego kwasu szczawiowego albo chlorek estru monoetylowego kwasu szczawiowego, dwucyjan, kwas chlorooctowy, kwas bromooctowy lub kwas jodoctowy i ich pochodną jak chlorek chloroacetyl, bromek bromoacetyl, estry alkilowe kwasu chlorooctowego, bromooctowego lub jednooctowego jak ester metylowy kwasu chlorooctowego albo ester etylowy kwasu chlorooctowego, ester metylowy kwasu bromooctowego lub ester etylowy kwasu bromooctowego, chloro- lub bromoacetonitryl; kwas glikolowy, kwas gliksalowy i ich funkcyjne pochodne, aldehyd chlorooctowy, aldehyd bromooctowy lub aldehyd jodoctowy, aldehyd glikolowy albo gliksal i ich funkcyjne pochodne jak acetal dwuetylowy aldehydu chlorooctowego, acetal dwumetylowy al-

dehydu bromooctowego albo acetal czteroalkilowy gliksalu. Reakcje z powyższymi związkami prowadzi się w warunkach poprzednio omówionych, przy czym zależnie od aktywności reakcyjnej postępuje się różnie w zależności od grup funkcyjnych znajdujących się w pochodnych etanu.

Na przykład reakcja ze skłonny do reakcji chlorkiem oksalilu, przebiega w stosunkowo łagodniejszych warunkach na zimno, podczas gdy reakcja z estrem kwasu szczawiowego rozpoczyna się samorzutnie w temperaturze otoczenia, ale doprowadzana jest do końca na gorąco. Jako rozpuszczalniki w grę wchodzi wyżej wymienione.

Redukcja otrzymanego produktu pośredniego zależnie od budowy tego produktu, następuje w różny sposób. Znajdujące się w produktach pośrednich grupy karbonylowe dają się na przykład dobrze redukować do grup metylenowych za pomocą kompleksowych wodoroków, jak wodorek litoglinowy.

Produkt pośredni rozpuszcza się w eterze, czterowodorofuranie lub dioksanie i ogrzewa się w ciągu 1—8 godzin do wrzenia w obecności wodoru. Dalsza przeróbka następuje po uprzednim rozłożeniu nadmiaru wodoru w znany sposób.

Można również otrzymany produkt pośredni uwodorniać katalitycznie. Stosuje się przy tym katalizatory w postaci chlorku miedziawo-chromowego i prowadzi reakcję w wyższych temperaturach (do 400°C) i ciśnieniach (do 300 atm), przy czym jako rozpuszczalniki mogą być stosowane obojętne organiczne rozpuszczalniki, najkorzystniej niższe alkohole.

Przy reakcji prowadzonej kilkustopniowo można korzystnie blokować pewne funkcyjne grupy resztami zabezpieczającymi, które później z powrotem się odłącza. Można na przykład 1-acyloamidometylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę, zwłaszcza pochodną benzamidową, poddać reakcji z tlenkiem etylenu, przy czym otrzymuje się 1-acyloamidometylo-2-(2'-hydroksyetylo) - 1,2,3,4 - czterowodorozochinolinę. Grupę acylową odszczepia się np. przez ogrzewanie z wodnym roztworem kwasu mineralnego. Następnie grupę hydroksylową przez reakcję np. z chlorkiem tionylu zastępuje się atomem chloru lub bromu i w końcu otrzymaną 1-aminometylo-2-(2'-chlorowcoetylo) - 1,2,3,4-czterowodorozochinolinę za pomocą organicznej lub nieorganicznej zasady, przy jednoczesnym odszczepieniu chlorowcowodoru, przeprowadza się w pożądaną związek o wzorze 1.

W otrzymanej w ten sposób 1,2,3,6,7,11b-sześciowodorozochinolinie o wzorze 1, można resztę R metodą jednej lub kilkustopniowej reakcji zamienić w inną resztę R. Zwłaszcza w 1,2,3,6,7,11b-sześciowodorozochinolinie o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, można atom wodoru drugorzędowej grupy aminowej przeprowadzić w inną resztę R przez alkiłowanie, acylowanie lub amidowanie albo równoważnymi metodami, na przykład guanidynowanie.

Podstawnik R jako rodnik alkilowy może na przykład oznaczać metyl, etyl, propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, II-rzęd. butyl, III-rzęd. butyl,

n-amyl, izoamyl, n-heksyl, izohexyl, n-heptyl. Jako rodnik alkanoilowy R może oznaczać formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, trójmetyloacetyl, waleryl, izowaleryl, kaproil, izokaproil, enantoil. Jako aralkil R może oznaczać benzyl, 1- lub 2- fenyloetyl. Jako rodnik alkanylowy względnie alkinylowy R może oznaczać winyl, alil, propen-(1)-yl, butenyl, etynyl, propargil, butynyl. Jako rodnik cykloalkilowy R oznaczać może cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, albo cykloheksyl. Jako reszty α -iminoalkilowe należy wymienić iminometyl, α -iminoetyl.

Jako reszty alkoksylowe należy wymienić grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, izopropoksylową, butoksylową, izobutoksylową, amyloksylową, izoamyloksylową. Jako reszty alkenylohydroksylowe wymienić można grupę winylohydroksylową i alilohydroksylową, jako reszty alkinylohydroksylowe grupę etynylohydroksylową i propargilohydroksylową. Jako reszty alkiloaminowe wymienienia się grupę metyloaminową, etyloaminową, propyloaminową, izopropyloaminową, butyloaminową, izobutyloaminową, amyloaminową, heksyloaminową. Jako grupy dwualkiloaminowe wymienić można przede wszystkim grupę dwumetylo-, metyloetylo-, dwuetylo-, dwupropylo-, dwubutyloaminową, dalej grupę pirolidynową, piperidynową, morfolinową, N-metylopiperazynową. Jako grupy alkanoiloksylowe R oznaczać może grupę formyloksylową, acetoksylową, propionyloksylową, butyryloksylową, izobutyryloksylową, trójmetyloacetoksylową, waleryloheksylową, izowaleryloksylową, izobutyryloksylową, trójmetyloacetoksylową, waleryloksylową, izowaleryloksylową, kaproiloksylową, izokaproiloksylową, enantoiloksylową.

Jako reszty alkilokarboksyamidynowe (alkil-C(=NH)-NH-) należy wymienić te, które odpowiadają wyżej wymienionym grupom alkanoiloksylowym, szczególnie jednak grupę acetoamidynową. Grupy benzoiloksylowe mogą być podstawione zwłaszcza jedną lub kilkoma grupami metoksyloowymi.

R może ponadto oznaczać na przykład: rodnik chlorowcoalkilowy jak 2-chloroetylowy, chlorowcofenyloowy, jak fluoro-, chloro- albo bromofenyloowy, hydroksyalkilowy, jak dwuhydroksyetylowy, alkoksyalkilowy, jak 2-metoksyetylowy, 2-metylomerkaptetylowy, 2-etylomerkaptetylowy, aminoalkilowy jak 2-aminoetylowy, 3-aminopropyloowy, 2-metyloaminoetylowy, 2-dwumetyloaminoetylowy, 2-dwuetyloaminoetylowy, 2-metyloetyloaminoetylowy, 2-pirolidynoetylowy, 2-piperidynoetylowy, 2-morfolinoetylowy, 2-(4'-metylopiperazyno)-etylowy, 3-dwumetyloaminopropyloowy, 3-dwuetyloaminopropyloowy, 3-(4'-metylopiperazyno)-propyloowy, karbometoksylowy, karboetoksylowy, aminokarbonyloetylowy, acyloksyalkilowy, jak 2-acetoksyetylowy, 2-enantohydroksyetylowy, 2-benzoiloksyetylowy, 2-(3',4'-dwumetoksybenzoiloksy)-etylowy, 2-acetoamidynoetylowy, 2-2-guanidynoetylowy, chlorowcoacylowy jak mono-, dwu- lub trójfluoroacetylowy, mono-, dwu- lub trójchloroacetylowy, mono-, dwu- trójalkoksybenzoilowy jak 3',3'-dwumetoksybenzoilowy lub 3',4',5'-trójmetylobenzoilowy.

Do wprowadzenia reszty R stosuje się na przykład odpowiednie halogenki alkilu, aralkilu lub acylu albo również wolne alkohole lub kwasy karboksylowe lub ich nadające się do reakcji pochodne, na przykład bezwodniki kwasów. W celu wprowadzenia grup aminokarbonylowych reakcję prowadzi się z solami kwasu cyjanowego, dla wprowadzenia podstawionych grup aminokarbonylowych reakcję prowadzi się z metylo- lub fenyloizocyjanianem, otrzymując w ten sposób podstawione moczniki.

Jeżeli związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z nityrami, to powstają amidyny czyli związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę α -iminoalkilową podczas reakcji z cyjanamidem, guanidyną lub solą guanidyny, powstają podstawione guanidyny, czyli związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę guanylową.

Wszystkie te reakcje można prowadzić metodami znanymi dla N-alkilowania, N-acylowania, wytwarzania amidyn i guanidyn np. według sposobów opisanych przez Houben-Weyl'a w dziele „Methoden der organischen Chemie”, 4 nakład, tom VIII, strona 180—190 (1958), tom XI/1, strona 24—270 i 648—664 (1957); tom XI/2 strona 3—69 (1958), nakład Georg Thieme, Stuttgart lub innymi znanymi sposobami.

Można również później przeprowadzać funkcjonalne zmiany w grupie R. Można np. związek o wzorze 1 w którym R oznacza atom wodoru, poddać najpierw reakcji z chlorowcoalkoholem jak z 2-chloroetanolem, przy czym powstaje odpowiedni związek β -hydroksyetylowy, a następnie wolne grupy hydroksylowe tego związku zestryfikować w znany sposób. Można również związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, poddać najpierw reakcji z chloroacetamidem albo z chloroacetonitrylem i następnie zredukować grupę amidową lub nitylową do pierwszorzędowej grupy aminowej. Otrzymane w ten sposób grupy aminowe można przez alkilowanie lub reakcję z nityrami, względnie cyjanamidem przeprowadzić dalej w amidyny, względnie guanidyny.

Dalej można, nadające się do zmydlenia grupy R przede wszystkim grupę alkanoilową lub benzoilową, odszczepić przez zmydlenie, zwłaszcza przez ogrzewanie z kwasami jak kwas solny, albo silnymi zasadami jak wodorotlenek sodowy lub potasowy. Jako rozpuszczalniki stosuje się przede wszystkim wodę, niższe alkohole jak metanol lub etanol albo mieszaninę wody i niższych alkoholi.

W przypadku powstawania racematów można je rozłożyć na optyczne antypody, w znany sposób np. według Houben-Weyl'a tom 4/2, strony 513—519.

Na koniec otrzymany według wynalazku związek o wzorze 1 można przez traktowanie kwasami przeprowadzić w sól addycyjną, fizjologicznie tolerowaną. Do wytwarzania soli stosuje się kwasy organiczne lub nieorganiczne na przykład alifatyczne, alicykliczne, aralifatyczne, aromatyczne albo heterocykliczne jedno lub wielozasadowe. Przykładowo wymienienia się kwasy mineralne jak kwas solny, bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas azotowy, lub kwas ortofosforowy, albo kwasy orga-

niczne jak kwas octowy, kwas propionowy, 1-askorbinowy, bursztynowy, cytrynowy, glikonowy, mlekowy, metanosulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, maleinowy, kwas fumarowy, kwas winowy, kwas jabłkowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas naftalenodwusulfonowy, kwas pivalinowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy. Z soli addycyjnej związku o wzorze 1 z kwasami można przez działanie zasadą wydzielić aminę w stanie wolnym.

Przez traktowanie środkami alkilującymi jak jodek metylu, siarczan dwumetylu, bromek etylu albo jodek etylu można związki o wzorze 1 przeprowadzić w fizjologicznie tolerowane czwartorzędowe sole amoniowe.

Sposobem według wynalazku korzystnie otrzymuje się związki o wzorze 4, w który R' oznacza wodór, grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową o 1—3 atomach węgla, grupę aminokarbonyłometylową, grupę benzoilową, albo pirazyloilową ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma atomami lub grupami F, Cl, Br, OH, NH₂, alkoksylową, alkiloaminową, alkanoiloksyłową albo alkilokarboksyamidynową o 1—7 atomach węgla albo ewentualnie cykliczną grupę dwualkiloaminową o 2—12 atomach węgla.

Nowe związki w mieszaninie ze zwykłymi nośnikami lekarstw można stosować w medycynie i weterynarii. Jako nośniki substancji leczniczych stosuje się substancje organiczne i nieorganiczne, które nadają się do stosowania pozajelitowego i dojelitowego i które z nowymi związkami nie wchodzi w reakcję, jak na przykład woda, oleje roślinne, glikole polietylenowe, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, cholesteryna itd. Do stosowania pozajelitowego służą przede wszystkim roztwory, zwłaszcza roztwory olejowe lub wodne, jak również zawiesiny lub emulsje do stosowania dojelitowego, tabletki lub drażetki. Wszystkie te postacie lekarstw mogą być sterylizowane lub zadane substancjami pomocniczymi, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub solami do wpływania na ciśnienie osmotyczne lub substancjami buforowymi. Dozowanie nowych związków następuje w granicach 0,1—100 mg.

Przykład I. 214 g estru dwuetylowego kwasu szczawiowego zadaje się roztworem 238 g 1-aminometylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolin w 200 ml alkoholu i gotuje 7 godzin. Po ostygnięciu wydzielone kryształy 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolino-3,4-dionu, odsąca się i przemycwa acetonem. Wydajność: 240 g; temperatura topnienia 220°C.

55 g wodoru litowo-glinowego rozpuszcza się w 650 ml absolutnego czterowodorofuranu i zadaje kroplami zawiesiny składającej się ze 120 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolino-3,4-dionu w 300 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po 7 godzinach gotowania roztwór poreakcyjny rozkłada się przez dodanie wody i przerabia dalej. Otrzymaną 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazynę-[2,1-a]-izochinoliny oddestylowuje się pod próżnią. Temperatura wrzenia 98—100°C/0,01 mm

Hg. Wydajność: 86 g, temperatura topnienia 46—48°C.

Ta zasada w alkoholowym roztworze eterowego roztworu kwasu solnego daje dwuchlorowodorek. Temperatura topnienia 320°C.

16,2 g 1-aminometylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolin i 18,7 g dwubromku etylenu po dodaniu 13,8 g węglanu potasowego gotuje się 4 godziny w n-butanolu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość traktuje się wodą, zadaje ługiem sodowym i wytrząsa z chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje i pozostałość oddestylowuje w temperaturze 98—108°C/0,01 mm Hg. Wydajność wynosi 7,5 g. Produkt jest identyczny ze związkiem powyżej opisanym.

32,4 g 1-aminometylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolin i 12,4 g glikolu etylenowego z 8,0 g niklu Raney'a pod ciśnieniem 4 atm wodoru ogrzewa się w autoklawie w ciągu 6 godzin w temperaturze 200°C. Katalizator odsąca się i przemycwa alkoholem. Przesącz odparowuje się i pozostałość oddestylowuje w temperaturze 98—108°C/0,01 mm Hg. Wydajność otrzymanej 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny wynosi 5,0 g.

Przykład II. 36 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny z 18 ml 35 procentowego formaldehydu i 13,5 g kwasu mrówkowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C. Następnie roztwór poreakcyjny studzi się zadaje ługiem sodowym i ekstrahuje się benzenem. Po wysuszeniu i odparowaniu benzenowego roztworu otrzymaną 2-metylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny oddestylowuje się. Temperatura wrzenia 90°C/0,005 mm Hg. Wydajność: 33 g. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 293°C. Temperatura topnienia bis-metylojodku 250—252°C.

Przykład III. 8,6 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny, 2,2 g tlenku etylenu, 30 ml benzenu i 0,4 ml wody wytrząsa się w zatopionej rurze w ciągu 24 godzin w temperaturze 100°C. Produkt rozpuszcza się w alkoholu i wytrąca w postaci chlorowodoru za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z metabolu otrzymany dwuchlorowodorek 2-(β -hydroksyetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny topi się w temperaturze 240—241°C. Wydajność: 10,2 g.

Dwuchlorowodorek estru -3,4,5-trójetoksyłowego kwasu benzoesowego, o temperaturze topnienia 215°C. Dwuchlorowodorek kwasu weratrumowego o temperaturze topnienia 268—270°C.

Przykład IV. 17 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny rozpuszcza się w 60 ml pirydyny i zadaje 11 g bezwodnika octowego. Roztwór poreakcyjny pozostaje w spokoju przez noc i następnie odparowuje. Pozostałość ekstrahuje się benzenem, roztwór benzenowy przemycwa się roztworem wody, suszy i odparowuje. Otrzymany chlorowodorek 2-acetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinoliny wykrysztalizowuje się z alkoholu, temperatura topnienia 280°C. Wydajność 21 g.

Przykład V. 13 g 2-acetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-c]-izochinoliny roz-

puszcza się w 50 ml absolutnego eteru i w czasie mieszania wkrapla się do 13 g wodorku litowo-glinowego w 150 ml eteru. Po 6 godzinach gotowania zadaje się wodą i dalej przerabia. Dwuchlorowodorek 2-etylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy topi się w temperaturze 288–290°C. Wydajność: 14 g.

W podobny sposób z 2-aminokarbonylo-metylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinolininy (wytworzonej według przykładu XIII) otrzymuje się 2-(β-aminoetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę (trójchlorowodorek, temperatura topnienia 247–249°C) i z 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro - 2-[3'-(4"-metylopiperazyno)-1',3'-dwuoksopropylu] - 4H-piperazyno-[2,1-a]-izochinolininy (według przykładu VIII) otrzymuje się 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-2-3'-(4"-metylopiperazyno)-propylu-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 283–285°C.

Przykład VI. 12,3 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy rozpuszcza się w 75 ml chloroformu i zadaje 18,6 g chlorku 3,4,5-trójetoksybenzoilu. Po 1/2 godzinnym gotowaniu dodaje się 10 ml trójetylaminy. Roztwór gotuje się 2 godziny, odparowuje, zadaje ługiem sodowym i wytrząsa z chloroformem. Chlorowodorek 2-(3',4',5'-trójetoksybenzoilo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a] - izochinolininy przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia 242–244°C. Wydajność 17 g.

Analogicznie z chlorku 3,4-dwumetoksybenzoilu wytwarza się 2-(3',4'-dwumetoksybenzoilo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinolinę. Temperatura topnienia 168–170°C. Temperatura topnienia chlorowodoru 248–250°C. Temperatura topnienia metylojodku 257°C.

Przykład VII. 9,4 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy i 6,2 g kwasu piperazyno-karboksylowego rozpuszcza się w 75 ml pirydyny i zadaje 6,8 g trójlorku fosforu i ogrzewa 2 godziny w temperaturze 100°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość zadaje się ługiem sodowym i wytrząsa z benzenem. Otrzymany chlorowodorek 2-pirazynoilo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy krystalizuje i topi się w temperaturze 238–240°C. Wydajność: 10,2 g. Analogicznie z kwasem cynamonowym wytwarza się chlorowodorek 2-cynamilo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinolininy o temperaturze topnienia 262°C.

Przykład VIII. 9,4 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy miesza się z 7,2 estru metylowego kwasu dwuchlorooctowego, pozostawia w spokoju przez noc i ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C. Po odparowaniu nadmiaru estru wypada z roztworu chlorowodorek 2-chloroacetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy. Wydajność 8,5 g. Temperatura topnienia 250°C. Wolna zasada topi się w temperaturze 126–128°C.

Analogicznie z estru etylowego kwasu 3-(4'-metylopiperazyno)-3-ketopropionowego (wytworzonego z 1-metylopiperazyny i estru dwuetylowego

kwasu malonowego) otrzymuje się 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-2 - [3'-(4"-metylopiperazyno) - 1',3'-dwuoketopropylu]-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę.

Przykład IX. 18,8 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy i 6,15 g bromku n-propylu pozostawia się w spokoju w temperaturze pokojowej na 2 dni, następnie ogrzewa w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin i studzi. Wytrącone kryształy przemywa się wielokrotnie benzenem, roztwory benzenowe łączy i odparowuje. Destylacja pozostałości daje 8,0 g 2-n-propylu-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinolininy o temperaturze wrzenia 118–119°C/0,005 mm Hg. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 267°C.

Taki sam związek powstaje również przy uwodornianiu w wodnym roztworze alkoholu (1:1) 2-propargilo - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy (otrzymanej według przykładu X) w obecności 5 procentowego palladu osadzonego na węglu.

Przykład X. 7,3 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy w 100 ml benzenu gotuje się w ciągu 6 godzin z 4,6 g bromku allilu i 5,7 g węgla potasowego. Następnie dodaje się wody, warstwę benzenową oddziela się i odparowuje.

2-allilo - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolina krystalizuje w postaci dwuchlorowodoru o temperaturze topnienia 253–255°C. Wydajność: 7,1 g.

Analogicznie otrzymuje się: z bromku propargilu dwuchlorowodorek 2-propargilo - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy, temperatura topnienia 244°C, z bromku izopropylu dwuchlorowodorek 2-izopropylu-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy, temperatura topnienia 276–278°C; z bromku β-metylomerkaptetylu 2-(β-metylomerkaptetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę, temperatura topnienia dwuchlorowodoru 248–250°C; z chlorku 3-dwuetyloaminopropylu 2-(3'-dwuetyloaminopropylu) - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę, temperatura topnienia trójlchlorowodoru 266°C; z chloroacetoamidu 2-aminokarbonylometylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę o temperaturze topnienia 156–158°C, dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 275°C; z bromku 2-(3',4'-dwumetoksyfenylo)-etylu 2-(β-3',4'-dwumetoksyfenyloetylo) - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 93°C.

Z bromku 2-dwumetyloaminoetylu powstaje 2-(2'-dwumetyloaminoetylo) - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolina. Temperatura topnienia trójlchlorowodoru 260–262°C. Związek ten powstaje również przez reakcję 2-(β-aminoetylo) - 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a] - izochinolininy z formaldehydem i kwasem mrówkowym.

Przykład XI. 10,4 g chlorowodoru 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinoli-

ny wytrząsa się w rurze zatopionej w 75 ml alkoholu z 2,8 g cyjanamidu w ciągu 28 godzin w temperaturze 125°C. Przy ochłodzeniu krystalizuje 9,5 g 2-guanylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy w postaci dwuchlorowodoru. Przekrystalizowuje się go z metanolu. Temperatura topnienia 283—285°C.

Analogicznie z 2-aminoetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy powstaje trójchlorowodorek 2-β-guanidynoetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy. Temperatura topnienia 267°C.

Przykład XII. 14,1 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy rozpuszcza się w 60 ml benzenu i zadaje 9,0 g izocyjanianu fenylu. Po zakończeniu reakcji ogrzewa się krótko do wrzenia i odsąca. Otrzymaną 2-N-fenylaminokarbonylo - 1,2,3,6,7,11b - sześciowodoro - 4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę przemycia się acetonem i otrzymuje się w stanie czystym. Temperatura topnienia 207°C. Wydajność wynosi 21 g.

Przykład XIII. 14,4 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy rozpuszcza się w 5 procentowym kwasie solnym i zadaje nadmiarem cyjanianu potasowego. Początkowo wydziela się olej, który w krótkim czasie krystalizuje. Otrzymaną 2-aminokarbonylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę odsąca się, przemycia wodą i przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia 200°C. Wydajność: 10 g. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 228°C.

Przykład XIV. 9,4 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy rozpuszcza się w 8,2 g acetonitrylu i ostrożnie zadaje się 13,3 g chlorku glinu. Po zakończeniu reakcji dodaje się jeszcze raz 8,2 g acetonitrylu i ogrzewa do temperatury 170°C. Przy tym nadmiar acetonitrylu odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, alkalizuje i wytrząsa z benzenem. Benzen odparowuje się i z roztworu wypada 2-(1'-imidoetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolina w postaci dwuchlorowodoru. Temperatura topnienia 239—241°C. Wydajność: 11,5 g.

Analogicznie z 2-β-aminoetylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro - 4H - pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy otrzymuje się 2-(β-acetamido-aminoetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę. Temperatura topnienia trójchlorowodoru 195°C.

Przykład XV. 1 g 1-etyloaminometylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolininy (otrzymanej z N-acetyloaminometylo - 1,2,3,4 - czterowodoroizochinolininy i wodoru litowo-glinowego w eterze) i 1 g bromku etylenowego gotowano przez 4 godziny w n-butanolu z dodatkiem 0,9 g węglanu potasowego (jak opisano w przykładzie XVI) i następnie surową zasadę przeprowadzono w chlorowodorek. Otrzymało 0,4 g dwuchlorowodoru 2-etylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a] - izochinolininy o temperaturze topnienia 288—290°C. Otrzymany produkt jest identyczny z produktem opisanym w przykładzie V.

Przykład XVI. 310 g 1-benzamidometylo-2-(β-hydroksyetylo) - 1,2,3,4- czterowodoroizochinolininy (otrzymanej z 1-benzoamido-metylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolininy z tlenkiem etylenu według przykładu III) rozpuszcza się w 2,5 litra chloroformu i w czasie chłodzenia lodem zadaje się 180 g chlorku tionylu. Roztwór pozostawia się w spokoju na 24 godziny w temperaturze otoczenia i traktuje 60 ml metanolu. Po oddestylowaniu części lotnych pozostałość rozrabia się z benzenem i 10 procentowym roztworem węglanu potasowego. Produkt reakcji przechodzi do roztworu. Po oddzieleniu i wysuszeniu roztworu benzenowego, benzen oddestylowuje się. Pozostałość ekstrahuje się 700 ml III-rzęd. butanolu i w temperaturze otoczenia zadaje roztworem 44 g potasu w 1500 ml III-rzęd. butanolu. Po dwugodzinnym mieszaniu roztwór zatęża się pod próżnią, zadaje wodą i wytrząsa z chloroformem.

Roztwór chloroformowy suszy się i zatęża, po czym krystalizuje 215 g 2-benzoilo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy o temperaturze topnienia 111—113°C. Z ługu macierzystego przy użyciu eterowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się 34 g chlorowodoru. Temperatura topnienia 280—282°C. Przez pięciogodzinne ogrzewanie z 20 procentowym kwasem solnym w temperaturze 100°C odszczepia się grupa benzoilowa i otrzymuje się ilościowo dwuchlorowodorek 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno - [2,1-a]-izochinolininy o temperaturze topnienia 320°C.

Przykład XVII. 82 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolininy (racemat) rozpuszcza się w 600 ml metanolu i gotuje z roztworem 130 g D-(—) kwasu winowego w 2000 ml metanolu. Wytrąconą sól przekrystalizowuje się z mieszaniny metanol/woda aż do stałej temperatury topnienia 204—205°C, (—)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę wydziela się w stanie wolnym za pomocą ługu sodowego i przeprowadza eterowym roztworem kwasu solnego w dwuchlorowodorek. Temperatura topnienia 308°C; $(\alpha)_D^{20}$ — 49,4°/woda). Wydajność: 25,6 g.

(+)-1,2,3,6,7,11b - sześciowodoro - 4H - pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę otrzymuje się analogicznie z racemicznej zasady przez działanie L-(+)-kwasem winowym. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 308°C; $(\alpha)_D^{20}$ + 48,8°.

Przykład XVIII. (+)-względnie (—)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę przeprowadza się analogicznie do przykładu II za pomocą mieszaniny formaldehydu z kwasem mrówkowym w (+)-2-metylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę, (temperatura topnienia dwuchlorowodoru 290—292°C; $(\alpha)_D^{20}$ + 35,6° w wodzie) względnie w (—)-2-metylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H - pirazyno - [2,1-a] - izochinolinę (temperatura topnienia dwuchlorowodoru 290—292°C; $(\alpha)_D^{20}$ — 35,0° w wodzie).

Przykład XIX. Analogicznie do przykładu II otrzymuje się z 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pi-

razyno-[2,1-a]-izochinolin, cykloheksanonu i kwasu mrówkowego 2-cykloheksylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę. Temperatura topnienia dwuchlorowodoru 205°C.

Przykład XX. Analogicznie do przykładu VI z 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę wytwarza się: z chlorkiem benzoylu 2-benzoylo -1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 111—113°C; z chlorkiem kwasu izomasłowego chlorowodorek 2-izobutyrylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 221°C; z chlorkiem kwasu piwalinowego chlorowodorek 2-piwaloylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 205°C; z estryem etylowym kwasu chloromrówkowego 2-etoksykarbonylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę, o temperaturze wrzenia 145°C/0,05 mm Hg.

Przykład XXI. Analogicznie do przykładu V z odpowiednich amidów (dających się wytworzyć według przykładu XX) z wodorkiem litowo-glinowym w eterze lub w czterowodorofuranie otrzymuje się dwuchlorowodorek 2-benzoylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę, o temperaturze topnienia 205—206°C; dwuchlorowodorek 2-izobutylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 284°C; dwuchlorowodorek 2-neopentylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 312°C.

Przykład XXII. 7 g 2-(β-hydroksyetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę z 5 g chlorku kwasu enantowego gotuje się 3 godziny w 70 ml toluenu w obecności 4,6 g węgla potasowego. Po ostudzeniu zadaje się wodą, odziera się warstwy i toluen oddestylowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym alkoholu i za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego przeprowadza się w dwuchlorowodorek 2-(β-enantoylohydroksyetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 226—228°C.

Przykład XXIII. Z 7,8 g subtelnie rozdrobnionego sodu, 51 ml absolutnego benzenu i 20,4 g chlorobenzenu wytworzono zawiesinę sodofenyli. Po 6 godzinach mieszania w temperaturze otoczenia wkroplono w ciągu 45 minut podczas chłodzenia w temperaturze 40—50°C mieszaninę 32 g 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę i 19,1 g chlorobenzenu i mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc w temperaturze otoczenia. Wkroplono etanol, następnie wodę, rozdzielono warstwy i warstwę benzenową zadano rozcieńczonym kwasem solnym, przy czym z roztworu wypadł chlorowodorek 2-fenyl-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę. Temperatura topnienia 223—224°C (krystalizacja z izopropanolu). Temperatura topnienia metylojodku 270°C.

Przykład XXIV. 5 g 2-(β-hydroksyetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę w 50 ml absolutnego benzenu gotuje się 30 minut z 2 g 50 procentowej zawiesiny amidku sodowego w ksylenie. Dodaje się 2,8 g bromku propargilu w 10 ml absolutnego benzenu i miesza w

kąpieli o temperaturze 100°C. Następnie studzi się, rozkłada wodą, rozdziela i usuwa organiczny rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w absolutnym alkoholu i za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego przeprowadza się w dwuchlorowodorek 2-(β-propargiloksyetylo)-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę. Temperatura topnienia 206—208°C (z etanolu). Wydajność 6,6 g.

Przykład XXV. Analogicznie do przykładu VI z 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę i chlorku kwasu cyklopropanokarbonylowego otrzymuje się chlorowodorek 2-cyklopropylokarbonylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 228—230°C.

Przykład XXVI. Analogicznie do przykładu V z 2-cyklopropylokarbonylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę i wodoru litowo-glinowego w czterowodorofuranie otrzymuje się dwuchlorowodorek 2-cyklopropylo-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę o temperaturze topnienia 267—269°C.

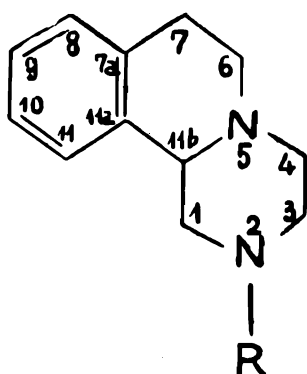
Przykład XXVII. Analogicznie do przykładu VII z 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę otrzymuje się: z kwasem pikolinowym 2-pikolino-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę; z kwasem nikotynowym 2-nikotyno-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę; z kwasem izonikotynowym 2-izonikotyno-1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolinę.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,2,3,6,7,11b-sześciowodoro-4H-pirazyno-[2,1-a]-izochinolin o wzorze 1, w którym R oznacza alkil lub alkanol o 1—7 atomach węgla, aralkil o 7—8 atomach węgla, fenyl lub benzoyl, przy czym każda z tych reszt może być podstawiona jednym lub kilkoma atomami i grupami F, Cl, Br, OH, NH₂, grupą alkoksylową, alkenyloksylową, alkinylloksylową, alkilokarboksyamidynową o 1—7 atomach węgla, cykliczną lub niecykliczną grupą dwualkiloaminową o 2—12 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupą fenylową, ewentualnie podstawioną grupą benzoyloksylową o 7—10 atomach węgla łącznie, grupą guanidynową, aminokarbonylową, metylo- lub etylomerkapt-, ponadto R oznacza wodór, alkenyl lub alkinyl o 2—4 atomach węgla, cykloalkil o 5 lub 6 atomach węgla, cynamoyl, pikolinoil, nikotynoil, izonikotynoil, pirazyloil, aminokarbonyl, α-iminoalkil o 1—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, poddaje się jedno- lub kilkustopniowej reakcji z pochodną 1,2-dwu-X-etanu, w której X oznacza Cl, Br, J, OH, -O-, -O-CO-O- lub -O-SO-O-, albo ze zdolną do reakcji pochodną kwasu szczawiowego, glikolowego, glikosylowego, kwasu chloro-, bromo-, lub jodooctowego, aldehydu glikolowego, gliksalu, aldehydu chloro-, bromo- lub jodo-

15

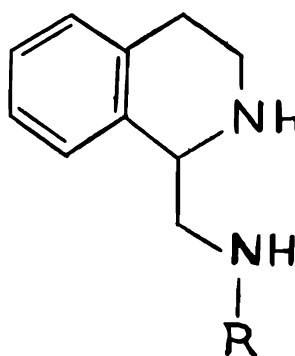
octowego, po czym ewentualnie resztę R przez traktowanie środkami alkilującymi, acylującymi, amidującymi lub zmydlającymi przeprowadza się w inną resztę R i otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami lub przez traktowanie środkami alkilującymi w fizjologicznie tolerowane czwartorzędowe sole amoniowe.



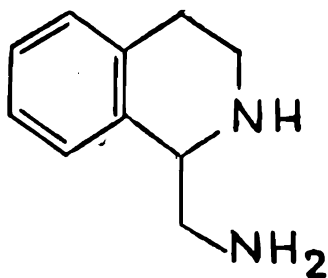
WZÓR 1

16

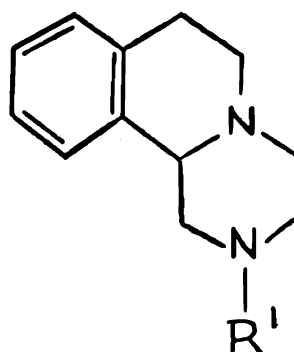
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z pochodną 1,2-dwu-X-etanu, w której X ma podane wyżej znaczenie, poddaje się 1-aminometylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze 3, po czym ewentualnie atom wodoru drugorzędowej grupy aminowej przeprowadza się w inną resztę R przez traktowanie środkami alkilującymi, acylującymi lub amidującymi.



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4