



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8601381

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 Isochinolinederivaten.
⑤1 Int.Cl⁴: C07D 471/04, A61K 31/475.
⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Brittannië.
⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8601381.
②2 Ingediend 29 mei 1986.
③2 Voorrang vanaf 29 mei 1985.
③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8513460 .
⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 december 1986.

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

- Isochinolinederivaten -

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe isochinolinederivaten ,op werkwijzen voor het bereiden daarvan, op farmaceutische preparaten, die ze bevatten en op hun medische toepassing .

5 Van isochinolineverbindingen wordt bijvoorbeeld in EP-A-108620 en EP-A-161102 vermeld, dat zij een werking tegen kanker hebben. Er werd nu gevonden, dat bepaalde , nieuwe isochinolineverbindingen bijzonder belangwekkende farmacologische eigenschappen hebben, in het bijzonder een werking tegen kanker. De verbindingen van de uitvinding hebben ook bijzonder bruikbare fysicochemische eigenschappen, waardoor ze zeer geschikt zijn voor verwerking tot farmaceutische preparaten.

De onderhavige uitvinding verschaft aldus 15 verbindingen met de algemene formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom of een methylgroep is, R_2 een waterstofatoom of een hydroxyl-, C_{1-4} alkoxy- of C_{2-4} alkanoyloxygroep is, R_3 een waterstofatoom, of (als R_2 geen waterstofatoom is) eventueel een hydroxyl-, C_{1-4} alkoxy- of 20 C_{2-4} alkanoyloxygroep is, of R_2 en R_3 samen een methyleendioxygroep zijn, R_4 een waterstof- of halogeenatoom of een methylgroep is,

25 R_5 en R_6 elk een waterstofatoom of een groep $-OCOCH_2NR_7R_8$ zijn, [waarbij R_7 en R_8 , die hetzelfde of verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom of een C_{3-7} cycloalkylgroep of een rechte of vertakte C_{1-4} alkylgroep, die eventueel met een hydroxylgroep gesubstitueerd is , kunnen zijn of $-NR_7R_8$ een verzadigde heterocyclische aminogroep vormt met een 5-7 30 ledige ring , die eventueel inde ring een zuurstof- of zwavel-

8601381

atoom of een groep -NH- of -N(R)- bevat, waarbij R een C₁₋₄ alkylgroep is, die eventueel met een hydroxylgroep gesubstitueerd is/,

5 met dien verstande, dat wanneer één van R₅ en R₆ een waterstofatoom is, de andere een groep OCOCH₂NR₇R₈ is, en zouten, in het bijzonder fysiologisch aanvaardbare zouten daarvan.

De verbindingen met de formule 1 kunnen voorkomen als stereoisomeren en de uitvinding wordt geacht allerlei dergelijke isomeren van verbindingen met de formule 1 met inbegrip 10 van mengsels daarvan te omvatten.

De verbindingen met de formule 1 kunnen zouten vormen met zuren. Deze zouten moeten voor farmaceutisch gebruik natuurlijk fysiologisch aanvaardbaar zijn, maar men kan andere 15 zouten gebruiken, bijvoorbeeld bij de bereiding van verbindingen met de formule 1 alsmede bij de bereiding van fysiologisch aanvaardbare zouten daarvan.

Geschikte fysiologisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de algemene formule 1 zijn zuuradditiezouten, 20 afgeleid van anorganische en organische zuren. Dergelijke zouten zijn bijvoorbeeld de hydrochloriden, hydrobromiden, sulfaten, fosfaten, maleaten, tartraten, citraten, benzoaten, acetaten, fumaraten en succinaten van de verbindingen met de formule 1. Hydrochloriden zijn bijzonder belangrijk.

25 Wanneer hierna verbindingen met de formule 1 ter sprake komen, worden daarmee, tenzij de context anders uitwijst, de verbindingen zelf en hun fysiologisch aanvaardbare zouten bedoeld.

In de algemene formule 1 is de groep R₁ bij 30 voorkeur een methylgroep.

De groep R₂ kan bijvoorbeeld een waterstofatoom of een hydroxyl-, methoxy-, ethoxy- of acetyloxygroep zijn en is bij voorkeur een waterstofatoom.

8601381

Als de groep R_3 een C_{1-4} alkoxy- of C_{2-4} alkanoyl-oxygroep is, kan dit bijvoorbeeld een methoxy-, ethoxy- of acetyloxygroep zijn. R_3 is bij voorkeur een waterstofatoom.

5 Bij één groep verbindingen met de formule 1 is R_2 een waterstofatoom of een hydroxylgroep, in het bijzonder een waterstofatoom en is R_3 een waterstofatoom.

Als de groep R_4 in de algemene formule 1 een halogeenatoom is, kan dit een fluor-, chloor-, broom- of jodium-atoom zijn, in het bijzonder een broomatoom.

10 In het algemeen is R_4 bij voorkeur een waterstof-atoom of een methylgroep. Bij een andere voorkeur is R_4 een broomatoom.

Voorbeelden van alkylgroepen, die door R_7 of R_8 in verbindingen met de formule 1 worden voorgesteld, zijn methyl, ethyl, propyl en butyl, eventueel gesubstitueerd met een hydroxyl-15 groep, bijvoorbeeld 2-hydroxyethyl. Als R_7 of R_8 een cycloalkyl-groep is, kan dit bijvoorbeeld cyclopropyl zijn.

Als $-NR_7R_8$ in verbindingen met de formule 1 een verzadigde heterocyclische aminogroep voorstelt, kan deze20 een 5-, 6- of 7-ledige ring hebben en eventueel in de ring een zuurstof- of zwavelatoom of een groep $-NH-$ of $-N(R)-$ bevatten, waarbij R bijvoorbeeld een methyl- of ethylgroep kan zijn, die eventueel met een hydroxylgroep gesubstitueerd is, bijvoorbeeld25 2-hydroxyethyl. Voorbeelden van dergelijke groepen $-NR_7R_8$ zijn pyrrolidino, piperidino, hexamethyleenimino, piperazino, N-methyl-piperazino, morfolino en thiomorfolino.

In het algemeen is de groep R_5 of R_6 in verbindingen met de formule 1 bij voorkeur een waterstofatoom of een groep30 $-OCOCH_2NR_7R_8$, waarin R_7 en R_8 elk een rechte of vertakte C_{1-4} alkylgroep voorstellen, in het bijzonder een ethylgroep.

In het bijzonder is de groep R_5 bij voorkeur een groep $-OCOCH_2NR_7R_8$, waarin R_7 en R_8 elk een rechte of vertakte C_{1-4}

alkylgroep voorstellen en is in het bijzonder een groep
-OCOCH₂N(CH₃)₂, -OCOCH₂N(CH₂CH₃)₂ of -OCOCH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂,
vooral -OCOCH₂N(CH₂CH₃)₂. De groep R₆ is bij voorkeur een groep
-OCOCH₂N(CH₃)₂, -OCOCH₂N(CH₂CH₃)₂ of -OCOCH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, of
5 nog liever een waterstofatoom.

Een bijzondere voorkeursgroep verbindingen van
de uitvinding heeft formule 1a, waarin

R₁ een waterstofatoom of een methylgroep is,
R₄ een waterstof- of halogeenatoom, of een
10 methylgroep is,

R₅ en R₆ elk een waterstofatoom of een groep
-OCOCH₂NR₇R₈ zijn, waarbij R₇ en R₈, die hetzelfde of verschil-
lend kunnen zijn, elk een rechte of vertakte C₁₋₄ alkylgroep zijn
en de zouten, in het bijzonder de fysiologisch aanvaardbare
15 zouten daarvan.

In verbindingen met de formule 1a is R₁ bij
voorkeur een methylgroep.

R₄ is bij voorkeur een broomatoom of een methyl-
groep, of, in het bijzonder, een waterstofatoom.

20 R₅ is bij voorkeur een groep -OCOCH₂NR₇R₈,
waarin R₇ en R₈ elk een rechte of vertakte C₁₋₄ alkylgroep voorstel-
len, in het bijzonder een methyl-, propyl- of met name
een ethylgroep. Bijzondere voorkeursgroepen R₅ zijn
-OCOCH₂N(CH₃)₂, -OCOCH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂, en vooral
25 -OCOCH₂N(CH₂CH₃)₂.

R₆ is bij voorkeur een waterstofatoom.

Een bijzonder belangrijke verbinding met de
formule 1 is (diethylamino)azijnzuur [5,8,13,14-tetrahydro-
14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]
30 ester en zijn fysiologisch aanvaardbare zouten, in het bijzonder
de hydrochloriden daarvan.

De verbindingen met de formule 1 hebben werking
tegen kanker, in het bijzonder tegen tumoren, zoals sarcoom, carcinoom

8601381

en hepatoom.

Wanneer aldus een verbinding met de formule 1 intraperitoneaal, intraveneus of oraal werd toegediend aan muizen met een subcutaan tumor ten gevolge van een inplanting van
5 S180 cellen, wees daaropvolgend onderzoek uit, dat de tumorgroei aanzienlijk verminderd was en er in sommige gevallen totale regressie van de tumor was opgetreden. Werking tegen L1210 (lymfocytische leukemie bij de muis, ascitaal gegroeid) is ook
10 aangetoond.

Aldus heeft de uitvinding ook betrekking op het gebruik van een verbinding met de formule 1 ter bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling bij mens of dier van kanker, in het bijzonder tumoren.

De verbindingen met de formule 1 hebben het voor-
15 deel, dat zij goed in water oplosbaar zijn, waardoor zij zeer geschikt zijn voor de bereiding van farmaceutische preparaten.

Ter bereiding van een therapeutisch preparaat kan men een actieve verbinding van de uitvinding met één of meer farmaceutische dragers of excipienten vermengen.

20 Dergelijke farmaceutische preparaten kunnen vast of vloeibaar zijn.

De preparaten kunnen bijvoorbeeld worden aangeboden in een voor orale, rectale of plaatselijke toediening, of liever voor parenterale toediening geschikte vorm. Geschikte
25 vormen zijn bijvoorbeeld tabletten, capsules, granules, suppositoria, crèmes, zalven en lotions en meer in het bijzonder suspensies en/of oplossingen voor injectie of infuus.

Het actieve bestanddeel kan worden verwerkt in gewoonlijk in farmaceutische preparaten gebruikte excipienten,
30 zoals bijvoorbeeld talk, Arabische gom, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, coacaoboter, waterige of niet-waterige dragers, vette stoffen van dierlijke of plantaardige oorsprong, paraffine-derivaten, glycolen, verschillende bevochtigingsmiddelen,

8601381

dispergeermiddelen of emulgatoren en/of conserveermiddelen.

Men kan de preparaten goed bereiden als doseer-eenheden, waarbij elke eenheid is ingesteld op de afgifte van een vaste dosis verbinding met de formule 1. Geschikte doseer-
5 eenheden voor volwassenen bevatten 25 tot 1000 mg verbinding met de formule 1.

De dosis, die , afhankelijk van de betrokken patient en de te behandelen klacht kan worden gevarieerd, kan bijvoorbeeld 0,05 -2,5 g , bijvoorbeeld 0,1-1 g per dag bij
10 volwassenen bedragen.

De verbindingen van de uitvinding kunnen worden bereid volgens een aantal werkwijzen, die onder worden beschreven, waarin de verschillende groepen en symbolen als gedefinieerd voor de formule 1 zijn, tenzij anders is aangegeven. Bij deze
15 werkwijzen kunnen hydroxylgroepen, als ze aanwezig zijn, moeten worden beschermd en de laatste trap bij een werkwijze kan aldus de verwijdering van een beschermende groep zijn. De beschermende groep kan elke geschikte hydroxylbeschermende groep zijn , zoals bijvoorbeeld beschreven in "Protective Groups in Organic Synthesis"
20 door Theodora W. Greene (Wiley - Interscience, New York 1981) en "Protective Groups in Organic Chemistry" door J.F.W. McOmie (Plenum Press, Londen, 1973) en kan bijvoorbeeld een silylgroep zijn, zoals t-butyldimethylsilyl. Men kan standaard bescherm- en ontschermmethoden gebruiken, zoals bijvoorbeeld uitgebreid
25 worden beschreven in bovengenoemde handboeken van Greene en McOmie. Zo kan bijvoorbeeld bescherming met een silylgroep worden bereikt door reactie met een silylhalogenide in aanwezigheid van een base. Daaropvolgende ontscherming kan worden verkregen met fluorideionen, bijvoorbeeld met een tetraalkylammoniumfluoride,
30 zoals tetra-n-butylammoniumfluoride. Als bij gebruik van de volgende werkwijzen mengsels van isomeren worden verkregen, kunnen individuele isomeren daaruit worden afgescheiden op gebruikelijke wijzen, bijvoorbeeld door chromatografie onder gebruik van bijvoor-

5601381

beeld silicagel.

Men kan een verbinding met de formule 1, waarin R_4 een waterstofatoom of een methylgroep is, bereiden door reaktie van een verbinding met de formule 2 [waarin R_4 een waterstofatoom of een methylgroep is en één van R_9 en R_{10} een groep $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ is (waarin L een verdringbare groep, zoals een halogeenatoom, bijvoorbeeld een chloor-, broom- of jodiumatoom, of een hydrocarbysulfonyloxygroep, zoals methaansulfonyloxy of p-tolueensulfonyloxy is) en de andere een waterstofatoom is, of R_9 en R_{10} beide $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ groepen zijn] met een amine $\text{R}_7\text{R}_8\text{NH}$, gevolgd door verwijdering van eventueel aanwezige beschermende groepen.

Men kan de reaktie uitvoeren in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld acetonitriet of een keton, zoals aceton, of een gesubstitueerd amide, bijvoorbeeld dimethylformamide of dimethylacetamide bij een temperatuur van kamertemperatuur tot terugvloei temperatuur.

De tussenprodukten met de formule 2 zijn nieuwe verbindingen en vormen een verder aspect van de uitvinding.

De tussenprodukten met de formule 2 kunnen worden bereid door condensatie van een chinon met de formule 3 met een verbinding met de formule 4 (waarin R_{11} een waterstofatoom of een groep $-\text{CHO}$ of $-\text{COCH}_3$ is) in aanwezigheid van een alkaanzuur-anhydride, zoals azijnzuuranhydride, bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld 100°C .

De verbindingen met de formule 4 zijn hetzij bekende verbindingen, hetzij kunnen worden bereid onder gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn aan die, welke men voor de bereiding van de bekende verbindingen gebruikt.

Tussenprodukten met de formule 3, waarin R_9 en/of R_{10} een groep $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ is en L een chlooratoom is, kunnen uit de overeenkomstige bekende chinonen, waarin R_9 en/of R_{10} een hydroxylgroep is, worden bereid door reaktie met chloorazijnzuuranhydride

8601381

in een oplosmiddel, zoals dioxan, in aanwezigheid van een base, zoals 4-dimethylaminopyridine of triethylamine, bij kamertemperatuur. De chlooratomen kunnen in deze tussenprodukten met de formule 4 op gebruikelijke wijzen worden verdrongen ter bereiding van tussenprodukten met de formule 4, waarin L een andere verdringbare groep dan een chlooratoom is.

Eventueel kan men verbindingen met de formule 2, waarin L een chlooratoom is, bereiden door door base gekatalyzeerde acylering van een overeenkomstige verbinding, waarin R_9 en/of R_{10} een hydroxylgroep is, bijvoorbeeld onder gebruik van chloorazijnzuuranhydride in aanwezigheid van een base, zoals natriumhydride in een oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran. Verdringing van het chlooratoom op gebruikelijke wijzen levert dan andere tussenprodukten met de formule 2 op. De uitgangsstoffen voor deze reactie kunnen worden bereid als beschreven in de Europese octrooiaanvraag publikatie 161102.

Verbindingen met de formule 1, waarin R_4 een halogeenatoom is, kunnen worden bereid door halogenering van een overeenkomstige verbinding, waarin R_4 een waterstofatoom is. Men kan standaardhalogeneringen gebruiken, bijvoorbeeld reactie met een N-chloor-, N-broom- of N-joodimide, bijvoorbeeld N-chloor-, N-broom- of N-joodsuccinimide in een inert oplosmiddel, zoals dichloormethaan, bij kamertemperatuur, of door reactie met perchlorylfluoride.

Fysiologisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de algemene formule 1 kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met de algemene formule 1 met een passend zuur in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld dioxan of water.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe. Alle temperaturen zijn in °C.

8601381

Tussenproduktvoorbeelden

Tussenprodukt 1

5-Chlooracetoxy-1,4-naftaleendion

- Men roerde 30 g 5-hydroxy-1,4-naftaleendion,
5 180 g chloorazijnzuuranhydride en 6 g 4-dimethylaminopyridine in
750 ml dioxan 30 min. bij kamertemperatuur en goot het geheel
daarna uit op ongeveer 4 l ijs en water onder verkrijging van
een vaste stof, die men affiltreerde, bij kamertemperatuur ongeveer
2 uur aan de lucht liet drogen en daarna 17 uur onder verlaagde
10 druk (0,1 mm) bij 50° droogde onder verkrijging van 44 g
titelverbinding. Men herkristalliseerde een monster 2 maal uit
ethylacetaat-petroleumether (kpt. 60-80°) onder verkrijging van
de titelverbinding met smpt. 125-127°C onder ontleding.

15 Tussenprodukt 2

5-Joodacetoxy-1,4-naftaleendion

- Men roerde 44 g tussenprodukt 1 en 90 g natrium-
jodide in 1500 ml aceton 20 uur bij kamertemperatuur en goot daarna
het geheel uit op ongeveer 6 l ijs en water, waarna men het
20 mengsel 1 uur bij kamertemperatuur liet staan onder verkrijging
van een vaste stof, die men affiltreerde, 2 uur aan de lucht liet
drogen en daarna 18 uur bij 60° onder verlaagde druk (0,1 mm)
droogde onder verkrijging van 55,82 g titelverbinding. Men zuiverde
een monster door chromatografie over silica onder eluering met
25 dichloormethaan-ethylacetaat (9:1), gevolgd door herkristallisatie
uit aceton-petroleumether (kpt. 60-80°) onder verkrijging van
de titelverbinding met smpt. 124-125°C.

Tussenprodukt 3

- 30 (Jood)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxo-
benz-[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-ylester

Men roerde 27,9 g tussenprodukt 2, 8,35 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinecarbonzuur en 420 ml azijnzuuranhydride 30 min. bij 100°C en liet het geheel daarna tot kamertemperatuur afkoelen en filtreerde een groen precipitaat af, dat men met azijnzuuranhydride, ethylacetaat en ether waste en daarna bij 75°, 0,1 mm droogde onder verkrijging van 12,07 g titelverbinding met smpt. >260°C , onder ontleding.

Tussenprodukt 4

5,8-Dichlooracetoxy-1,4-naftaleendion

Men roerde 5 g 5,8-dihydroxy-1,4-naftaleendion , 60 g chloorazijnzuuranhydride en 2 g dimethylaminopyridine in 250 ml dioxan 25 min. bij kamertemperatuur. Daarna goot men het mengsel op ijs uit en filtreerde een groene vaste stof af, die men waste en droogde (CaCl₂, 0,1 mm, daarna 70° bij 0,1 mm gedurende 4 uur) onder verkrijging van 11,3 g titelverbinding $\lambda_{\max}$ (ethanol) 247 (E₁¹378), 316 (E₁¹71) en 399,5 nm (E₁¹83).

Tussenprodukt 5

5,8-Di-joodacetoxy-1,4-naftaleendion

Men roerde 11 g tussenprodukt 4 en 44 g natriumjodide in 550 ml aceton 20 uur bij kamertemperatuur , bracht de aceton tot klein volume terug en goot het resulterende mengsel uit op ijs onder verkrijging van een vaste stof, die men affiltreerde , met water waste en droogde onder verkrijging van 13,61 g titelverbinding. Men zuiverde een monster door chromatografie over silica onder eluering met dichloormethaan en daarna met dichloormethaan-ethylacetaat (95:1) ,gevolgd door herkristallisatie uit aceton-petroleumether (kpt. 60-80°) onder verkrijging van de titelverbinding met smpt. 158-160°.

8601381

Tussenprodukt 6

(Jood)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6/isoindolo/2,1-b/isoquinoline-9,12-diylester

- Men roerde 6,95 g tussenprodukt 5 en 1,35 g
5 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarbonzuur in 34 ml
azijnzuuranhydride 20 min. bij 100° en koelde daarna 1 uur
tot kamertemperatuur af. Het resulterende precipitaat werd
afgefiltreerd, met azijnzuuranhydride en ethylacetaat gewassen en
daarna bij 70°, 0,1 mm gedroogd onder verkrijging van 3,0 g
10 titelverbinding, $\lambda_{\max}$ (ethanol) 241,5 (E_1^{1556}) en 385 nm (E_1^{199}).

Tussenprodukt 7

4-Methyltetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

- Men verhitte 4 g β -methyl(dl)fenylalanine-
15 hydrochloride, 20 ml geconcentreerd zoutzuur en 6 ml formaldehyde
3½ uur onder roeren op een oliebad op 100° en dampte daarna
droog onder verkrijging van een wit schuim, dat men in 20 ml
water oploste en daarna onder stikstof op pH 4 bracht met 5 M
NaOH. Men bewaarde het reaktiemengsel 60 uur bij 5°, waarna
20 men een geprecipiteerde witte vaste stof affiltreerde, die men
met een kleine hoeveelheid water waste en droogde onder verkrij-
ging van 1,965 g titelverbinding, smpt. > 260°,
onder ontleding.

25 Tussenprodukt 8

2-Formyl-4-methyltetrahydroisochinoline-3-carbonzuur

- Men voegde 19 ml azijnzuuranhydride bij 19 ml
nierezuur en liet het reaktiemengsel 2 min. bij kamertemperatuur
30 staan. Men voegde 1,9 g tussenprodukt 7 toe en roerde de reactie
1 uur bij kamertemperatuur en dampte daarna droog (waterpomp) en

8601381

Men verhitte een mengsel van 6,8 g tussen-
 produkt 2 en 2,4 g tussenprodukt 8 in 30 ml azijnzuuranhydride
 10 $\frac{1}{2}$ uur op 100° en koelde daarna af. Men bewaarde het reaktiemengsel
 2uur bij 5° en filtreerde de vaste stof af, die men waste met
 azijnzuuranhydride, ethylacetaat en ether en droogde (0,1 mm
 bij 80°) onder verkrijging van 2,244 g titelverbinding met
 smpt. $207-210^{\circ}$, onder ontleding, $\lambda_{\max} 243 \text{ nm}$, $E_1^{1\%} 945$, 373 nm , $E_1^{1\%} 142$.

Men voegde 160 ml azijnzuuranhydride toe aan een mengsel van 20 g N-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-4-methyl-3-carbonzuur en 31,78 g 5-hydroxy-1,4-naftochinon. Men verhitte het reaktiemengsel $\frac{1}{2}$ uur op 100° en liet het daarna een nacht (16 uur) afkoelen, gevolgd door verdere koeling gedurende 1 uur. Men filtreerde een gevormd precipitaat af, wat blijkt dunnelaagchromatografie een mengsel was van 9-hydroxy- en 12-hydroxyisomeer. Men scheidde de isomeren door chromatografie over silicagel (onder gebruik van dichloormethaan als oplosmiddel). Uit de eerste frakties verkreeg men het 9-hydroxyisomeer, dat de nevencomponent was. De hoofdcomponent, de titelverbinding, werd gewonnen uit latere frakties, $\lambda_{\max} 243 \text{ nm}$, E_1^{1103} , 397 nm , E_1^{381} .

800-438-1414

Tussenprodukt 11

Chloorazijnzuur[5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-12yl/ester

Men waste 60% natriumhydridedispersie onder
5 stikstof met petroleumether (kpt.40-60°) en voegde 10 ml
tetrahydrofuran toe , gevolgd door 0,5 g tussenprodukt 10,
opgelost in 10 ml tetrahydrofuran. Men roerde het reactiemengsel
10 min. en voegde 0,15 ml chlooracetylchloride toe. Daarna
roerde men het mengsel nog 10 min. en voegde 1 ml 2-propanol toe,
10 gevolgd door een kleine hoeveelheid water, die men druppelsgewijze
toevoegde. Men goot het mengsel uit op ijs en extraheerde
3 maal met ethylacetaat. Bij indamping tot klein volume trad
er kristallisatie op onder verkrijging van 168 mg titelverbinding
met smpt. 218-222° , onder ontleding.

15

Tussenprodukt 12

Joodazijnzuur[5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-12-yl/ester

Men loste 2,45 g tussenprodukt 11 op in 200 ml
20 aceton en voegde 6 g natriumjodide toe. Men roerde het reactie-
mengsel 18 uur bij kamertemperatuur en dampte het daarna droog
en loste opnieuw op in chloroform. Men filtreerde de anorganische
stof af en dampte de oplossing daarna droog. Herkristallisatie
uit dichloormethaan-petroleumether (kpt.40-60°) leverde de
25 titelverbinding op met smpt.205-210° onder ontleding.

Produktvoorbeelden

Voorbeeld I

(Diethylamino)azijnzuur[5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz-[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinoline-9,12-diyl/ester

30

9601381

Men roerde 1,656 g tussenprodukt 6 en 0,5 ml diethylamine in 165 ml aceton 15 min. bij kamertemperatuur. Men voegde nog 0,5 ml diethylamine toe en roerde het mengsel 35 min. en zuurde het daarna aan met 4N zoutzuur en voegde water toe. Men extraheerde de oplossing met dichloormethaan en wierp de organische laag weg. Daarna maakte men de oplossing alkalisch met verzadigde natriumbicarbonaatoplossing in water en extraheerde 3 maal met dichloormethaan onder verkrijging van 1,2 g titelverbinding. Herkristallisatie uit ether gaf 670 mg titelverbinding, smpt. 125-130°, $\lambda_{\max}$ (ethanol) 243 (E_1^{1646}) en 385 nm (E_1^{1110}); δ (CDCl₃) (1,2, 1,16) CH₃, (2,84, 2,8) CH₂, (3,87, 3,8) OCH₂.

Voorbeeld II

(Diethylamino)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinoline-9,12-diyl/ester, dihydrochloride

Men loste 600 mg verbinding van voorbeeld I op in 60 ml water, dat 2,28 ml N-zoutzuur bevatte en vriesdroogde de oplossing onder verkrijging van 740 mg titelverbinding $\lambda_{\max}$ (water) 246 (E_1^{1450}) en 406,5 nm (E_1^{191}).

Voorbeeld III

(Diethylamino)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl/ester

5,2 g Tussenprodukt 3 en 5 ml diethylamine werden in 1250 ml aceton 135 min. bij kamertemperatuur geroerd, daarna gefiltreerd, ingedampt en met aceton aangewreven onder verkrijging van 2,1 g titelverbinding. Men herkristalliseerde een monster uit aceton-petroleumether kpt. 60-80° onder verkrijging van de titelverbinding, smpt. 190-192°, $\lambda_{\max}$ (ethanol) 243,5 (E_1^{1071}) en 385 nm (E_1^{1177}); δ (CDCl₃) 1,17 (CH₃, ethyl), 2,84 (CH₂), 3,85 (OCH₂).

8601381

Voorbeeld IV

(Diethylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester, hydrochloride

- 5 Men suspendeerde 1,875 g verbinding van voorbeeld III in 562 ml water en voegde 4,38 ml N-zoutzuur toe. Men roerde het mengsel 15 min. en voegde nog 4,38 ml N-zoutzuur toe. Na nog 15 min. roeren stelde men de pH in op 3 en filtreerde en vriesdroogde de oplossing onder verkrijging van 2,33 g titelverbin-
- 10 ding $\lambda_{\max}$ (water 245 (E_1^{1577}) en 393,5 nm (E_1^{195}).

Voorbeeld V

(Dipropylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester

- 15 Men roerde 3 g tussenprodukt 3 en 6 ml dipropylamine in 900 ml aceton 30 min. bij 40-45°. Men bracht het oplosmiddel terug tot klein volume en filtreerde 2,3 g ruwe titelverbinding af. Herkristallisatie uit aceton gaf 1,5 g titelverbinding met smpt. 199-201°, $\lambda_{\max}$ (ethanol) 243,5 (E_1^{1904}) en
- 20 376 nm (E_1^{1143}), δ (CDCl_3), 0,94 (CH_3), 1,7-1,5 (CH_2), 2,71 (CH_2).

Voorbeeld VI

(Dipropylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-8,13-dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester, hydrochloride

- 25 Men roerde 442 mg verbinding van voorbeeld V in 200 ml water, dat 4 ml N-zoutzuur bevatte, 90 min., waarna men nog 2 ml N-zoutzuur toevoegde. Toen er oplossing optrad stelde men de pH in op 3, filtreerde en vriesdroogde, waardoor men
- 30 682 mg titelverbinding verkreeg, $\lambda_{\max}$ (water) 245,5 nm (E_1^{1293}).

8601381

Voorbeeld VII

(Diethylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester

Men roerde een mengsel van 2 g tussenprodukt 9
5 en 1 ml diethylamine in 200 ml aceton $\frac{1}{2}$ uur bij 20°, filtreerde
en dampte het filtraat droog en droogde een nacht bij 0,1 mm.
Men loste de vaste stof door verwarming op in aceton, filtreerde
de oplossing, dampte haar tot klein volume in en liet haar
daarna 1 uur bij kamertemperatuur staan. De resulterende, gepre-
10 cipiteerde vaste stof werd afgefiltreerd, met een kleine
hoeveelheid aceton gewassen en bij 100° (0,1 mm) gedroogd onder
verkrijging van 1,18 g titelverbinding, smpt. 191-192°,
 $\lambda_{\max}$ 243nm (E_1^1 974), 390nm (E_1^1 135); δ (CDCl₃), 1,53 (CH₃),
1,18 (CH₃,ethyl), 2,87 (CH₂,ethyl), 3,85 (OCH₂).

15

Voorbeeld VIII

(Diethylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester, hydrochloride

20 Men roerde een mengsel van 1,1 g verbinding
van voorbeeld VII, 5 ml N-zoutzuur en 160 ml water 5 min. bij
20°. Er werd bijna onmiddellijk een oplossing gevormd. Men
stelde de pH met ongeveer 1 mol equivalent N NaOH op 3 in.
De oplossing werd gefiltreerd en gevriesdroogd en daarna gedroogd
25 (CaCl₂, 0,1 ml, 24 uur) onder verkrijging van 1,23 g titelverbin-
ding, $\lambda_{\max}$ 245 nm (E_1^1 418) 389, (E_1^1 63).

Voorbeeld IX

(Dimethylamino)azijnzuur, [5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,3-dioxobenz[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl]ester

30

8601381

Bij een suspensie van 1,5 g tussenprodukt 9 in 120 ml aceton voegde men een oplossing van dimethylamine in aceton (6,45 M, 0,9 ml) . Het reaktiemengsel werd 2 uur bij 20° geroerd , daarna gefiltreerd en drooggedampt onder verkrijging van een gele vaste stof, die men een nacht in vacuum droogde. De vaste stof werd in dichloormethaan opgelost en in 2N zoutzuur geextraheerd. Er vormde zich een emulsie, die men dispergeerde met een groot volume water. De waterlaag werd basisch gemaakt (10% NaOH) en teruggeextraheerd in dichloormethaan. De organische oplossing werd gedroogd (Na_2SO_4) en drooggedampt onder verkrijging van 108 mg titelverbinding, λ_{max} 242,6 nm, $E_1^1=861$, δ (CDCl_3) 1,55 (CH_3), 2,54 (N-CH_3)₂, 3,69 (COCH_2N), 4,94 (CH) 5,22-5,12 (CH_2).

Voorbeeld X

(Diethylamino)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isoindolo[2,1-b]isochonolin-12-ylester

Men roerde 1 g tussenprodukt 12 en 0,42 ml diethylamine in 100 ml aceton 15 min. bij kamertemperatuur . Daarna dampte men de resulterende oplossing onder verlaagde druk droog onder verkrijging van een olie, die bij vermenging met ethylacetaat een vaste stof gaf , die men met water waste en droogde. Herkristallisatie uit methylacetaat gaf 410 mg titelverbinding, smpt. 190-193°. λ_{max} 243 nm, $E_1^1=981$, δ (CDCl_3) 1,50 (14- CH_3) 3,97, 4,07 (CH_2 van ester) 1,33 (CH_3 van ethyl) , 2,99 (CH_2 van ethyl).

Voorbeeld XI

(Diethylamino)azijnzuur, 5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-dioxobenz[5,6]isoindolo[2,1-b]isochinolin-12-ylester, hydrochloride

Men roerde 375 mg verbinding van voorbeeld X, 20 ml 0,1 N zoutzuur en 375 ml water 30 minuten bij kamertemperatuur, filtreerde en vriesdroogde onder verkrijging van 40 mg titelverbinding λ_{max} 244 nm , E_1^1 481 (CDCl_3) 1,58 (14-Me) 4,71 (CH_2 van

3601381

ester) 1,71 (CH_3 van ethyl) 3,78 (CH_2 van ethyl).

Voorbeeld 12

Suspensie voor parenterale toediening: "aktief

5 bestanddeel" als bedoeld in het volgende kan bijvoorbeeld de
verbinding van voorbeeld VII zijn.

	Aktief bestanddeel	1000 mg
	Tween 80	1000 mg
10	Dimethylformamide	1000 mg
	Vers gedestilleerd water	1000 mg

Vervangingsdrager

	Tween 80	50 mg
15	Natriumchloride	900 mg
	Vers gedestilleerd water tot	100 ml

Bereidingswijze

Los 100 mg Tween 80 en 100 mg aktief bestand-
20 deel in het dimethylformamide op. Voeg deze oplossing bij 100 ml
vers gedestilleerd water onder gebruik van een radiaal Silverson,
voorzien van een injectiebuis. Roer 30 min. Giet de suspensie
in centrifugebuizen en centrifugeer bij 300 omw/min totdat de
bovenstaande vloeistof helder is. Decanteer de bovenstaande
25 vloeistof. Hersuspendeer de "koek" met een deel van de vervangings-
drager. Vul aan tot 100 ml met vervangingsdrager.

8601381

- C O N C L U S I E S -

1. Isochinolinederivaat, met het kenmerk,
dat het de formule 1 heeft, waarin

R_1 een waterstofatoom of een methylgroep is,
 R_2 een waterstofatoom of een hydroxyl-,
5 C_{1-4} alkoxy- of C_{2-4} alkanoyloxygroep is,
 R_3 een waterstofatoom, of (als R_2 geen
waterstofatoom is) eventueel een hydroxyl-, C_{1-4} alkoxy- of
 C_{2-4} alkanoyloxygroep is, of
10 R_2 en R_3 samen een methyleendioxygroep zijn,
 R_4 een waterstof- of halogeenatoom of een
methylgroep is,

R_5 en R_6 elk een waterstofatoom of een groep
-OCOCH₂NR₇R₈ zijn, [waarbij R_7 en R_8 , die het zelfde of
verschillend kunnen zijn, elk een waterstofatoom of een C_{3-7}
15 cycloalkylgroep of een rechte of vertakte C_{1-4} alkylgroep,
die eventueel met een hydroxylgroep gesubstitueerd is, kunnen
zijn of -NR₇R₈ een verzadigde heterocyclische aminogroep vormt
met een 5-7 ledige ring, die eventueel in de ring een zuurstof-
of zwavelatoom of een groep -NH- of -N(R)- bevat, waarbij R
20 een C_{1-4} alkylgroep is, die eventueel met een hydroxylgroep
gesubstitueerd is],

met dien verstande, dat wanneer één van
 R_5 en R_6 een waterstofatoom is, de andere een groep
OCOCH₂NR₇R₈ is,
25 en zijn zouten.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat tenminste één van R_5 en R_6 een groep is met de
formule -OCOCH₂NR₇R₈, waarin R_7 en R_8 rechte of vertakte
 C_{1-4} alkylgroepen zijn.

30 3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, waarin

R_2 en R_3 waterstofatomen zijn en R_4 een waterstof- of broom-
aatom of een methylgroep is.

4. Verbinding volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat zij de algemene formule 1a heeft, waarin

5 R_1 een waterstofaatom of een methylgroep is,
 R_4 een waterstof- of halogeenatoom, of een
methylgroep is,

R_5 en R_6 elk een waterstofaatom of een groep
-OCOCH₂NR₇R₈ zijn, waarbij R_7 en R_8 , die hetzelfde of
verschillend kunnen zijn, elk een rechte of vertakte C₁₋₄ alkyl-
10 groep zijn.

5. Verbinding volgens conclusie 4, met het
kenmerk, dat R_1 een methylgroep is, R_4 een waterstof- of
broomaatom of een methylgroep is, R_5 een groep met de formule
-OCOCH₂NR₇R₈ is, R_6 een waterstofaatom is en R_7 en R_8 rechte
15 of vertakte C₁₋₄ alkylgroepen zijn.

6. Verbinding volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat zij [5,8,13,14-tetrahydro-14-methyl-8,13-
dioxobenz[5,6]-isoindolo[2,1-b]isochinolin-9-yl] (diethylamino)
acetaat of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan is.

20 7. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk,
dat het als actief bestanddeel een verbinding volgens
conclusie 1, eventueel naast één of meer farmaceutische dragers
of excipienten bevat.

8. Werkwijze voor het bereiden van een iso-
25 chinolinederivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding
bereidt volgens conclusie 1 met inachtneming van tenminste
één van de volgende trappen:

a. (Ter bereiding van een verbinding met de
formule 1, waarin R_4 een waterstofaatom of een methylgroep is)
30 een verbinding met de algemene formule 2, waarin R_4 een
waterstofaatom of een methylgroep is, één van R_9 en R_{10} een
groep -OCOCH₂L is, waarin L een verdringbare groep is en de

andere een waterstofatoom is of R_9 en R_{10} beide groepen $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ zijn, R_1 als gedefinieerd in conclusie 1 is, R_2 een beschermde hydroxylgroep is of als gedefinieerd in conclusie 1 is en R_3 een beschermde hydroxylgroep is of als gedefinieerd in conclusie 1 is, laat reageren met een amine met de formule $R_7R_8\text{NH}$, waarin R_7 en R_8 als gedefinieerd in conclusie 1 zijn en vervolgens, indien nodig, eventueel aanwezige beschermende groepen verwijdt.

b. (Ter bereiding van een verbinding met de formule 1, waarin R_4 een halogeenatoom is) een overeenkomstige verbinding met de formule 1, waarin R_4 een waterstofatoom is, halogeneert en

c. Een aldus verkregen verbinding met de formule 1 in een zout omzet.

9. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een therapeutisch middel ter bestrijding van kanker bij mens of dier, met het kenmerk, dat men daartoe een verbinding met de algemene formule 1 als gedefinieerd in conclusie 1 of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

10. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule 1 als gedefinieerd in conclusie 1 of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan met tenminste één farmaceutische drager of excipient vermengt.

11. Isochinolinederivaat, met het kenmerk, dat het de formule 2 heeft, waarin R_4 een waterstofatoom of een methylgroep is, één van R_9 en R_{10} een groep $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ is, waarin L een verdringbare groep is en de andere een waterstofatoom is, of R_9 en R_{10} beide een groep $-\text{OCOCH}_2\text{L}$ zijn, R_1 als gedefinieerd in conclusie 1 is, R_2 een beschermde hydroxylgroep is of als gedefinieerd in conclusie 1 is en

8601381

- 22 -

R_3 een beschermde hydroxylgroep is of als gedefinieerd
in conclusie 1 is.

-O-O-O-O-O-

8601381

