

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

196 758

B

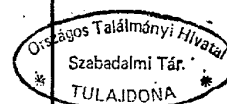
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 217/02
C 07 D 491/056
A 61 K 31/47

A bejelentés napja: (22) 86.05.21 (21) (2141/86)

A közzététel napja: (41)(42) 88.01.28.

Megjelent: (45) 1989. 07. 10.



Feltaláló(k): (72)

dr. Körösi Jenő, 11%, dr. Láng Tibor, 11%, Hámosi Tamás,
8%, Botka Péter, 5%, dr. Zólyomi Gábor, 3%, Moravcsik
Imre, 2%, dr. Rablóczy György, 20%, Ling István, 10%,
Kuhárné Kürthy Mária, 7%, dr. Elekes István, 6%, dr. Varró
András, 5%, dr. Elek Sándor, 5%, Kincsesy Judit, 5%,
dr. Láng Tivadarné, 2%, Budapest, HU

Szabadalmaz: (73)

Gyógyszerkutató Intézet KV., Budapest, HU

(54)

Eljárás 3-hidroxi-metil-izokinolinok és a vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 3-hidroxi-metil-izokinolin-származékok – ahol

R és R¹ azonos vagy különböző és jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport,

R² és R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkylcsoport,

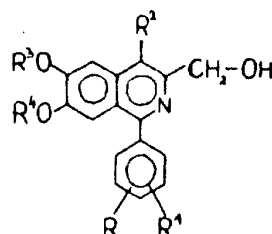
R⁴ jelentése 1–4 szénatomos alkylcsoport, vagy

R³ és R⁴ együttesen metilencsoportot is jelenthet – és savaddíciós sóik előállítására, amely abban áll, hogy

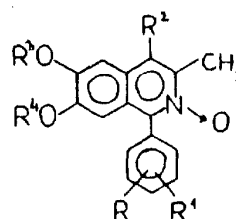
a₁) valamely (II) általános képletű izokinolin-N-oxidot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti – forró karbonsavanhidriddel reagáltatnak, majd az így kapott (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetik alá, vagy

a₂) valamely (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-izokinolin-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetik alá, és kívánt esetben az a₁) vagy a₂) eljárással kapott (I) általános képletű vegyület savaddíciós sójából a bázist felszabadítják, majd adott esetben egyéb savaddíciós sóvá alakítják.

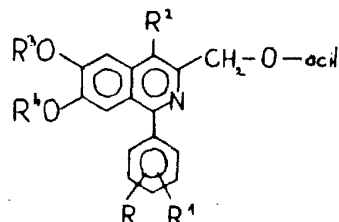
A vegyületek pozitív inotróp hatásúak.



I



II



III

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű 3-hidroxi-metil-izokinolin-származékok – ahol R és R¹ azonos vagy különböző és jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport,

R² és R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkylcsoport

R⁴ jelentése 1–4 szénatomos alkylcsoport, vagy R³ és R⁴ együttesen metilén-csoportot is jelenthet – és savaddíciós sóik előállítására.

A találmány szerinti vegyületekben az izokinolin-gyűrű 1-es helyzetű szubsztituense például 3-klór-fenil-, 3-nitro-fenil-, 4-nitro-fenil-, (3-klór-4-nitro)-fenil- vagy 3,4-dimetoxi-fenil-csoport lehet.

A találmány szerinti új eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek is újak – a 3. és 10. példa szerinti vegyület kivételével (2.246.307. sz. német szabadalmi leírás) – és az eddig le nem írt pozitív inotróp, azaz szívizomerő fokozó hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárás során előállított (III) általános képletű 0-acil-származékok is újak.

A 3-hidroxi-metil-izokinolinok előállítására a szakirodalomban az alábbi módszerek ismeretesek:

1. Az 1-aryl-3-fenoxi-metil-3,4-dihidro-izokinolinoknál levegő jelenlétében 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldattal forralva végezték az éterhasítást [J. Ind. Chem. Soc. 38, 216 /1961/].

2. A 3-metil-izokinolint előbb 250 °C-on szeléndioxiddal előbb izokinolin-3-aldehiddé oxidálták, majd ezt káliumhidroxid jelenlétében 40%-os formallinnal 3-hidroxi-metil-izokinolinná redukálták [J. Chem. Soc. 1951, 1145].

3. A 3-metil-izokinolint N-bróm-szukcinimiddal 2-bróm-metil-izokinolinná, ezt ezüst-acetáttal 3-acetoxi-metil-izokinolinná alakították, majd az észter elszappanosítását vizes metanolban káliumhidroxiddal végezték [Helv. Chim. Acta 31, 1978 /1948/].

4. Az 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metoxi-karbonil-6,7-dimetoxi(dietoxi)-3,4-dihidro-izokinolint kénnel 150 °C-on dehidrogéneztek, majd a 3-as helyzetű észtercsoportot lítium-alumínium-hidriddel, vagy alkáli-bór-hidriddel redukálták [2.246.307. sz. német szabadalmi leírás, C.A. 79, 5277m /1973/]. Farmakológiai hatást csupán az utóbbi sóiról írtak le: ezek a papaverinnél gyengébb spazmolitikus hatással rendelkeznek.

Azt találtuk, hogy a (II) általános képletű izokinolin-N-oxidokból karbonsavanhidriddel előállított (III) általános képletű új 3-aciloxi-metil-izokinolin-származékok hidrolízisével közvetlenül az (I) általános képletű 3-hidroxi-metil-izokinolinokat állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárás előnyei az irodalomból ismertett eljárásokkal szemben a következők:

– nem szükséges a 3-metil-3,4-dihidro-izokinolin-, illetve a 3-metil-izokinolin-származékokból kiindulni, melyek csak alacsony termeléssel állíthatók elő, és amelyeknél csak magas hőmérsékleten végezhető el a dehidrogénezés (kénnel 150 °C-on), illetve a drága szeléndioxidos oxidáció (250 °C-on),

– nincs szükség a költséges és nagy mólsúlyú N-bróm-szukcinimiddal való bromozásra, sem a vízmentes oldószerben végzett komplex-fémhidrides redukcióra,

– a (II) általános képletű kiindulási anyagok jó ter-

meléssel állíthatók elő,

– ezekből egyszerű lépésekkel, olcsó segédanyagokkal előállíthatók az (I) általános képletű vegyületek.

A találmány tárgya tehát új eljárás az (I) általános képletű – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti – 3-hidroxi-metil-izokinolinok és savaddíciós sóik előállítására, amely abban áll, hogy

a₁) valamely (II) általános képletű izokinolin-N-oxidot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti – forró karbonsavanhidriddel reagáltatunk, majd az így kapott (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetjük alá, vagy

a₂) valamely (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-izokinolin-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetünk alá,

és kívánt esetben az a₁) vagy a₂) eljárással kapott (I) általános képletű vegyület savaddíciós sójából a bázist felszabadítjuk, majd adott esetben egyéb savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti a₂) eljárás előnyös kiviteli módja szerint úgy járunk el, hogy a (III) általános képletű vegyületeket híg vizes sósavval forralva hidrolizáljuk, így az (I) általános képletű vegyületek vízben rosszul oldódó sósavas sóját közvetlenül izolálhatjuk. Ha az (I) általános képletű vegyületek sósavas sója vízben eléggé oldódik, akkor célszerű lúgos felszabadítással előbb bázist izolálni.

A bázis kinyerése közvetlenül a reakció elegyből célszerűen úgy történik, hogy a lehűtött reakcióelegyet hidegen híg vizes szerves bázissal, például nátrium-hidroxid-oldattal vagy szerves bázissal, például trietil-aminnal közömbösítjük. A kivált kristályos terméket szűrjük és kívánt esetben átkristályosítással tisztítjuk. Az így kapott bázist adott esetben vizes savval egy másik savaddíciós sóvá alakíthatjuk.

Az a₂) eljárás másik előnyös kiviteli módja szerint a (III) általános képletű vegyületeket híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal forralva hidrolizáljuk. Így az (I) általános képletű bázisokat közvetlenül izolálhatjuk.

A találmány szerinti a₁) eljárás előnyös kiviteli módja szerint úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű 3-metil-izokinolin-N-oxidot karbonsav-anhidriddel, előnyösen ecetsav- vagy propionsav-anhidriddel 1–5 óráig forraljuk és így az új (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-izokinolin-származékot nyerjük. Ezeket a reakcióelegy vákuumban történő bepárlása és lehűtése után vagy közvetlen kristályosítással izoláljuk, vagy többször átkristályosítjuk. A kristályosításhoz célszerűen etanolt használunk. Az alkalimazott acilezési körülmények között az izokinolin-gyűrű 6-os helyzetben is acileződhet, így a (III) általános képletű intermedierekben R³ jelentése előnyösen acetil- vagy propionil-csoport is lehet. Ezek az acil-csoportok a hidrolízis során szintén lehasadnak. A (III) általános képletű intermedierek a fenti módon igen jó, 70–94%-os termeléssel állíthatók elő. Ezekből szintén igen jó hozammal (65–98%) nyerjük az (I) általános képletű 3-hidroxi-metil-izokinolint.

A találmány szerinti a₁) eljárásban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben újak. A következő irodalmi

utalásokban leírtak alapján 2-aroil-fenilacetone-származékokból hidroxil-amminal állíthatók elő: E. OCHAI „Aromatic Amine Oxides”, Elsevier Publ. Co., Amsterdam, London, New York 1967, 19–66. old., melyben csak a homotalaldehid hidroxil-aminos reakcióját ismertetik: J. Am. Chem. Soc. 72, 1118 [1950], J. Org. Chem. 19, 1533 [1954].

Mint a bevezetőben már említettük, a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek értékes biológiai hatással, elsősorban az elégtelenül működő szívizomzat teljesítményét fokozó ún. kardiótóniás (pozitív inotrop) hatással rendelkeznek. Összehasonlító (referens) anyagként az ismert izoproterenolt (N-izopropil-noradrenalin-hidroklorid) és az amrinont [incor, 5-amino-3,4'-dipiridil-6(1H)-on] alkalmaztuk.

A találmány szerinti vegyületek pozitív inotrop hatását in vivo kísérletekben az alábbi módszerekkel állapítottuk meg:

A) Vizsgálat altatott, nyitott melkasú macskán „strain-gauge” módszerrel

Vegyes nemű 2–5 kg testsúlyú macskák mellkasát kloralóz-uretán narkózisban, mesterséges lélegeztetés mellett megnyitottuk. A bal kamra felszínére nyúlásmérő belyegpárból készült strain-gauge ívet erősítettünk a szívizom-összehúzóds erejének meghatározá-

5

10

15

20

25

sa céljából Walton és Brodie módszere szerint [J. Pharmacol. Exp. Ther. 90, 26 [1974]]. A vizsgálandó vegyületeket a combvénába helyezett kanülön át intravénásan, illetve patkóbélbe (duodenum) helyezett kanülön át intraduodenálisan adagoltuk. A szívizom-erőn kívül Beckmann 612 dinográffal a kísérlet teljes időtartama alatt folyamatosan regisztráltuk a szisztémás artériás vérnyomást (Statham P23 DB nyomás-átvivő közvetítésével és a pulzusszámot (szívfrekvenciát) cardiotachometer közvetítésével.

Minden egyes kísérletünk során előbb 0,2 µg/kg dózisban i.v. izoproterenolt adagoltunk, részben a kísérleti állat válaszkészségének, részben a vonatkoztatási alapérték megállapításának céljából. Ezt követően 15' elteltével 5 mg/kg dózisban i.v. és i.d. adagoltuk a vizsgálandó vegyületeket. A vizsgált vegyületek hatáserősségét az izoproterenolra vonatkoztatott hatáserősségekkel jellemeztük oly módon, hogy a vizsgált anyagok által kiváltott százalékos kontrakciós erő fokozó hatás és az ugyanazon állatokon mért izoproterenol által kiváltott százalékos kontrakciós erő fokozó hatás hányadosát képeztük. Ilyen kísérleti körülmények között az állatok egyéni érzékenysége ki tudtuk küszöbölni az értékelésből. Eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat

Pozitív inotrop hatás vizsgálata altatott, nyitott melkasú macskán

Vegyület példaszáma	Beadási mód	Dózis (mg/kg)	MCF (%)	Izoproterenolra vonatkoztatott	Hatásidő-tartam	HR (perc ⁻¹)	Pa (Hgmm)
1.	i.v.	5	+75	2,2	60	+20	-25
	i.d.	5			40	+12	-5
2.	i.v.	5	+ 6,25	1,14	110	+45	-63,3
3.	i.v.	5		1,94	86	+50	-16
	i.d.	10			9	+15	-16,6
12.	i.v.	5		0,79	26	0	-15
14.	i.v.	5		1	11	+15	-46,6
Izoproterenol	i.v.	0,2 µg/kg		1	4,76	+44,5	-33,05
Amrinon	i.v.	5		1,5	> 60	+40	-28,3

MCF= miokardiális kontraktilis erő az alapérték %-ában

HR= szívfrekvencia növekedés

P_A= szisztémás artériás nyomás csökkenés

B) A találmány szerinti vegyületek koszorúér-vérkeringésre (koszorúéráramlásra) gyakorolt hatását vegyes nemű, kóros, 30 mg/kg pentobarbital-natriummal altatott kutyákon határoztuk meg.

Mesterséges lélegeztetés közben az állat mellkasának ötödik bordaközben végzett megnyitása után a koszorúér-sínusba helyezett Narcomatic RT-500 műszerrel mértük a véráramlás sebességét, és emellett a fentebb leírt módon folyamatosan regisztráltuk a szisztémás artériás vérnyomást, a pulzusszámot és a szívizomerőt. Eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Amint a táblázatok adataiból látható, a találmány szerinti vegyületek az összehasonlítás céljából

50

55

60

használt izoproterenolnál mind, egyesek az amrinon-nál is hatásosabbak. Figyelemre méltó, hogy az izoproterenol hatásának időtartama a fent megadott körülmények között mintegy 4–5 perc. Az 1. táblázatban felsorolt anyagok hatásidőtartama ennél lényegesen hosszabb ideig, 110 percig terjed. Leghatékonyabbnak az 1. példa vegyülete bizonyult, melynek i.d. hatékonysága meghaladta az i.v. hatékonyságot, ami a vegyület jó orális felszívódására enged következtetni. Az 1. példa vegyülete a biokémiai vizsgálatok szerint foszfodiészteráz gátló, ez a hatás önmagában is felelőssé tehető a pozitív inotrop hatásért, de emellé koronária-tágító effektus is társul, mely a vegyület fő hatását jelentősen támogatja.

196.758

2. táblázat

Pozitív inotróp hatás vizsgálata altatott, nyitott mellkasú kutyán

Vegyület példaszám	Dózis (mg/kg)	MCF (%)	Hatás időtartam (perc)	HR (perc ⁻¹)	P _A (Hgmm)	Flow (%)
1.	0,5	41,5	40 [☆]	+23	-15,5	+26,6
	1,0	57,3	18	+25	-23	+57,7
	2,0	70	70	+25	-33	+111,5
	4,0	61,2	58	+36	-45	+150,6
Amrinon	2,0	67,2	32,8	+25	-28	+77,29

Jelmagyarázat: MCF= miokardiális kontraktilis erő az alapérték %-ában

HR= szívfrekvencia növekedés

P_A= szisztémás artériás nyomás csökkenés

Flow= a koszorúereken átváramló vér mennyiségének (ml/perc) változása

☆= nem szignifikáns

A találmány szerinti vegyületek azonosítására az elemanalízis mellett IR-, ¹H-NMR- és tömegspektroszkópiás vizsgálatokat is alkalmaztunk.

A találmány szerinti eljárást a következő példákban ismertetjük:

1. példa

1-(3-Klór-fenil)-3-hidroxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidroklorid

15,67 g (0,042 mól) 1-(3-klór-fenil)-3-acetoxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolint (24. példa vegyülete) 160 ml vizes 5%-os sósav-oldattal 1 órán keresztül visszafolyatós hűtés mellett forralunk, kezdetben ol-

25

datot kapunk, amelyből gyorsan megindul a célvegyület kiválása, jeges hűtés után a reakcióelegyet szűrjük, a terméket 3x10 ml vízzel mossuk és 90–100 °C-on szárítjuk, így 15,21 g nyersterméket kapunk. Op.: 210–214 °C (bomlik). Tisztítás céljából a nyers-terméket 180 ml 99,5%-os etanolban forraljuk, majd a lehűtött szuszpenziót 10 órán keresztül + 5 °C-on tartjuk, szűrjük, a kristályokat 3x5 ml etanollal mossuk és szárítjuk.

30

Hozam: 12,67 g (82,4%). Op.: 219–221 °C (bomlik).

35

Az 1. példa szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek sósavas sóit a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat

Példa száma	R (helyzete)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Hozam %	Op. (°C) (átkristályosítószér)
2.	NO ₂ (3)	H	H	Me	Me	92,6	228–230 b. (EtOH-ban digerálva)
3.	MeO(3)	MeO(4)	H	Me	Me	93,0	208–210 b. (absz. etanol)
4.	H	H	H	Me	Me	89,4	230–232 b. (absz. etanol)
5.	NO ₂ (3)	Cl(4)	H	Me	Me	84,4	222–224 b. (EtOH-ban digerálva)
6.	Cl(2)	NO ₂ (4)	H	Me	Me	64,0	221–223 b. (EtOH-ban digerálva)
7.	Cl(3)	H	H	H	Me	49,5	217–219 b. (EtOH/EtOAc)
8.	NO ₂ (4)	H	H	-CH ₂ -	Et	61,3	224–226 b. (EtOH-ban digerálva)
9.	Cl(3)	H	H	Et	Et	69,0	219–221 b. (absz. etanol)
10.	MeO(3)	MeO(4)	H	Et	Et	98,4	212–214 b. (víz)
11.	Cl(3)	Cl(4)	H	Me	Me	87,3	227–229 b. (EtOH-ban digerálva)
12.	H	H	H	Et	Et	83,7	215–217 b. (absz. etanol)
13.	Cl(3)	Cl(4)	H	Et	Et	87,5	232–234 b. (EtOH-ban digerálva)
14.	Br(4)	H	H	Et	Et	69,4	216–218 b. (absz. EtOH)
15.	H	H	H	-CH ₂ -	Et	67,7	190–192 b. (i-PrOH)
16.	Br(4)	H	H	-CH ₂ -	Et	57,8	219–221 b. (absz. EtOH)
17.	MeO(3)	MeO(4)	H	-CH ₂ -	Et	50,7	247–249 b. (DMF)

18. példa

1-(3-Klór-fenil)-3-hidroxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolin

24,77 g (0,0676 mól) 1-(3-klór-fenil)-3-hidroxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidroklorid (1. példa vegyülete) 150 ml kloroform és 10,1 g 13,9 ml (0,1 mól) trietil-amin elegyét 15 percen keresztül forraljuk, majd lehűlés után az oldatot 3x50 ml vízzel extraháljuk, a kloroformos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti bázist kristályos formában kapjuk. Tisztítás céljából oldjuk a bázist 25 ml forró 99,5%-os etanolban, lehűlés után a kristálykásához 25 ml dietil-étert adunk, lehűlés után szűrjük a kristályokat 3x5 ml etanol:éter 1:1 arányú elegyével mossuk és 60–80 °C-on szárítjuk. Hozam: 16,73 g (75,1%). Op.: 118–120 °C.

19. példa

1-(4-Nitro-fenil)-3-hidroxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolin

3,96 g (10,36 mmól) 1-(4-nitro-fenil)-3-acetoxi-metil-6,7-dimetoxi-izokinolint (27. példa vegyülete) az 1. példa szerinti eljárással elhidrolizálunk, majd a cím szerinti vegyület sósavas sóját szűrőssel kinyerjük. A sóból a bázist a 11. példa szerinti eljárással felszabadítjuk, így 3,35 g (95%) 260–263 °C-on olvadó nyersteget kapunk, melyet 15 ml dimetil-formamidból átkristályosítunk. Hozam: 2,94 g (83,4%). Op.: 267–269 °C.

20. példa

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin

394,0 g (0,926 mól) 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-acetoxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin (23. példa vegyülete), vagy 407,0 g (0,926 mól) 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-propionil-oxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin (43. példa vegyülete) és 3,76 l 5%-os vizes sósav elegyét forraljuk visszafolyató hűtő alatt 1 órán keresztül. Ezután a lehűlt reakcióelegyet 1,98 l 5 °C-ra hűtött 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldathoz öntjük, majd a szuszpenziót 20 órán keresztül 5 °C-on tartjuk. A kivált kristályokat szűrjük, 4x300 ml vízzel mossuk és 80–100 °C-on szárítjuk. A 365–375 g nyersteget, amelynek op-ja 160–163 °C, 2,6 l etilacetáttal átkristályosítjuk. Hozam: 322,5 g (91,0%). Op.: 164–166 °C.

21. példa

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin-hidroklorid

2,5 g (6,52 mmól) 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-hidroxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin (20. példa vegyülete), 80 ml 99%-os etanol és 3 ml 20%-os sósav elegyét 30 percen keresztül forraljuk, majd az oldatot bepároljuk és a kristályos maradékot 35 ml 99%-os etanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 2,43 g (88,7%). Op.: 204–206 °C (bomlik).

22. példa

1-(3-Nitro-4-klór-fenil)-3-hidroxi-metil-6,7-dietoxi-izokinolin

4,98 g (0,0112 mól) 1-(3-nitro-4-klór-fenil)-3-(acetoxi-metil)-6,7-dietoxi-izokinolint 50 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal 5 órán keresztül forralunk visszafolyató hűtő alatt. Közben megindul a célvegyület kiválása. A szuszpenziót ezután lehűtjük, szűrjük és desztillált vízzel lúgmentesre mossuk. Szárítás után 4,27 g nyersteget kapunk, amelyet tisztítás céljából 45 ml absz. etanolban forrón eldörzsölünk, majd lehűtjük jeges vízzel, szűrjük, 3x5 ml absz. etanollal mossuk és szárítjuk.

Hozam: 3,94 g (87,4%). Op.: 187–188 °C.

Hidroklorid-só készítése:

A fenti bázist 60 ml 5%-os vizes sósav-oldattal forraljuk, a szuszpenziót jeges vízben lehűtjük, szűrjük, mossuk négyszer 10 ml desztillált vízzel, végül 80–100 °C-on szárítjuk.

Hozam: 4,08 g (83%). Op.: 219–221 °C (bomlik).

Az 1–22. példa szerinti (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik előállításánál kiindulási anyagul szolgáló (III) általános képletű új 3-acil-oxi-metil-izokinolin-származékok előállítását az alábbi 23–43. példákban ismertetjük:

23. példa

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-acetoxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin

421,5 g (1,1 mól) 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin-N-oxidot és 1,1 liter ecetsavanhidridet 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralunk, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A maradékot 1,2 l 99%-os etanolból kristályosítjuk, majd a 414,5 g 115–120 °C-on olvadó terméket újra átkristályosítjuk 1 liter 99%-os etanolból. Hozam: 393,7 g (84,1%). Op.: 129–131 °C.

A 23. példa szerinti eljárással előállított további (III) általános képletű vegyületeket a 4. táblázatban ismertetjük.

4. táblázat

Példa száma	R (helyzete)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Hozam %	Op. (°C) (átkristályosítószer)
24.	Cl(3)	H	H	Me	Me	70,4	94–96 (absz. etanol)
25.	NO ₂ (3)	H	H	Me	Me	72,4	168–170 (absz. etanol)
26.	MeO(3)	MeO(4)	H	Me	Me	90,0	145–147 (absz. etanol)
27.	NO ₂ (4)	H	H	Me	Me	91,0	202–204 (absz. etanol)
28.	H	H	H	Me	Me	79,1	158–160 (absz. etanol)
29.	NO ₂ (3)	Cl(4)	H	Me	Me	85,0	179–181 (EtOH-ban digerálva)
30.	Cl(3)	NO ₂ (4)	H	Me	Me	93,9	185–187 (EtOH-ban digerálva)
31.	Cl(3)	H	H	Ac	Me	40,7	120–122 (etanol)
32.	NO ₂ (4)	H	H	-CH ₂ -		86,7	192–194 (EtOH-ban digerálva)
33.	Cl(3)	H	H	Et	Et	86,8	87–89 (absz. etanol)
34.	MeO(3)	MeO(4)	H	Et	Et	93,9	139–141 (etanol)
35.	Cl(3)	Cl(4)	H	Me	Me	82,2	144–146 (absz. etanol)
36.	H	H	H	Et	Et	75,8	114–116 (absz. etanol)
37.	Cl(3)	Cl(4)	H	Et	Et	88,0	154–156 (absz. etanol)
38.	NO ₂ (3)	Cl(4)	H	Et	Et	80,9	152–154 (EtOH-ban digerálva)
39.	Br(4)	H	H	Et	Et	90,9	149–151 (absz. etanol)
40.	H	H	H	-CH ₂ -		81,3	117–119 (absz. etanol)
41.	Br(4)	H	H	-CH ₂ -		85,0	128–130 (absz. etanol)
42.	MeO(3)	MeO(4)	H	-CH ₂ -		82,5	230–231 (sósavas-só)

43. példa

1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-propionil-oxi-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin

3,83 g (10 mmól) 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-4-etil-6,7-dimetoxi-izokinolin-N-oxidot 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt 20 ml propionsav-anhidriddel forralunk. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szuszpendáljuk 100 ml vízben. Szűrés és 3x15 ml vízzel való mosás és vákuumban szobahőmérsékleten történő szárítás után a terméket 7 ml 99,5%-os etanolból átkristályosítjuk, a mosáshoz 3x8 ml etanolt használunk és 80–90 °C-on szárítjuk.

Hozam: 2,70 g (61,5%). Op.: 125–127 °C.

44. példa

Gyógyszerkészítmény előállítása
Összetétel (1000 tablettára)

1. példa vegyülete	10 g
Laktóz	185 g
Mikrokristályos cellulóz	25 g
Talkum	5 g
Kukorica keményítő	73 g
Magnézium-sztearát	2 g
Összesen:	300 g

A fenti komponenseket összekeverjük, homogenizáljuk és 10 mg hatóanyag tartalmú tablettává préseljük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 35 1. Új eljárás az (I) általános képletű 3-hidroxi-metil-izokinolin-származékok – ahol R és R¹ azonos vagy különböző és jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro- vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoport, R² és R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R⁴ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R³ és R⁴ együttesen metilén-csoportot is jelenthet – és savaddíciós sóik előállítására, a z z a l j e l l e m e z z e, hogy
- 40 a₁) valamely (II) általános képletű izokinolin-N-oxidot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti – forró karbonsav-anhidriddel előnyösen elfűs karbonsav-anhidriddel reagáltatunk, majd az így kapott (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetjük alá, vagy
- 45 a₂) valamely (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-izokinolin-származékot – ahol R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, de R³ acil-csoportot is jelenthet – hidrolízisnek vetünk alá, és kívánt esetben az a₁) vagy a₂) eljárással kapott (I) általános képletű vegyület savaddíciós sójából a bázist felszabadítjuk, majd kívánt esetben egyéb savaddíciós sóvá alakítjuk.
- 50 2. Az 1. igénypont szerinti a₂) eljárás, a z z a l j e l l e m e z z e, hogy a (III) általános képletű vegyületek hidrolízisét forró, híg vizes sósavval végezzük.
- 60

196.758

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy közvetlenül az (I) általános képletű vegyület sósavas sóját izoláljuk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy közvetlenül az (I) általános képletű bázist izoláljuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a_1) eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a (II) általános képletű izokinolin-N-oxidokat a (III) általános képletű 3-aciloxi-metil-izokinolinok előállítása céljából karbonsav-anhidridekkel, előnyösen ecetsav-anhidriddel vagy propionsav-anhidriddel 100–170 °C közötti hőmérsékleten 1–5 órán keresztül reagáltatjuk.

6. Eljárás főként pozitív inotrop hatású gyógyszer-

5

10

15

készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületet – ahol R , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha R és R^4 jelentése metoxi-csoport, R^3 és R^4 jelentése metil- vagy etilcsoport, akkor R^2 jelentése csak hidrogén-atomtól eltérő lehet – önmagában, vagy egyéb hasonló hatású, de az (I) általános képletű vegyületekkel szinergizmust nem mutató vegyületekkel együtt, kívánt esetben töltő-, hordozó-, felületaktív, ízesítő anyagokkal kombinálva tabletta, kapszula, pirula, kúp, emulzió, szuszpenzió, injekciós oldat alakjában gyógyszerre alakítjuk.

 1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

 KÓDEX

