



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 5087/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 25 okt 1984

(41) Alm. tilgængelig: 26 apr 1985

(44) Fremlagt: 13 aug 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 okt 1983 HU 3655/83

(71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T.; 19, Gyoemroi ut; Budapest X, HU

(72) Opfinder: Eva *Palosi; HU, Gabor *Bernath; HU, Jenoe *Kobor; HU, Alajos *Kalman; HU, Pal *Sohar; HU, Ferenc *Fueleop; HU, Elemér *Ezer; HU, Gyoergy *Hajos; HU, Laszlo *Denes; HU, Laszlo *Szponny; HU

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) 2H-Azeto(2,1-a)-isoquinolinderivater og farmaceutiske præparater indeholdende dem

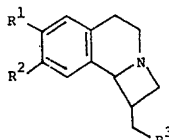
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5087-84

2H-Azeto[2,1-a]-isoquinolinderivater og farmaceutiske præparater indeholdende dem.

2H-azeto[2,1-a]-isoquinolinderivater med formlen

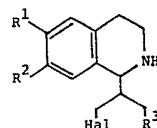


I

hvor R¹ og R² hver er hydroxy eller C₁₋₆ alkoxy og R³ hydroxy, halogen eller -O-C(=O)-R⁴, hvor X er oxygen eller svovl og R⁴ even-

tuelt substitueret fenyl, samt syreadditionssalte, metalsalte og kvaternære salte deraf, er farmaceutisk aktive og har navnlig analgetiske og antipyretiske egenskaber.

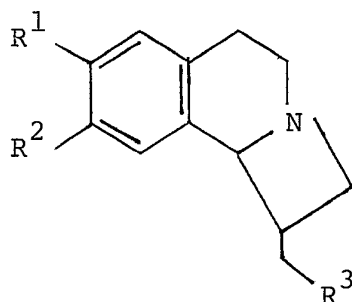
De kan fremstilles ved ringslutning af tilsvarende isoquinolinderivater med formlen



II

hvor Hal er et halogenatom og R¹, R² og R³ har de foran angivne betydninger.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
2H-azeto[2,1-a]-isoquinolinderivater med den almene formel

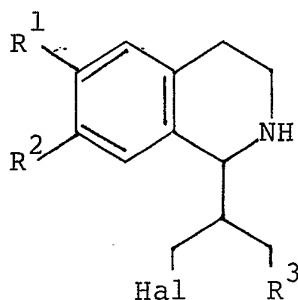


I

hvor R^1 og R^2 hver betegner en alkoxygruppe med 1-6 kulstof-
atomer, og R^3 er et halogenatom, eller syreadditionssalte,
metalsalte eller kvaternære salte deraf.

Opfindelsen angår desuden et farmaceutisk præparat,
der er ejendommeligt ved det i krav 3's kendetegnende del an-
førte.

Forbindelserne med den almene formel I, hvor R^1 , R^2
og R^3 har de anførte betydninger, og salte deraf kan frem-
stilles ved at man ringslutter en forbindelse med den almene
formel



II

hvor R^1 , R^2 og R^3 har de foran angivne betydninger og Hal er
et halogenatom, eller et syreadditionssalt deraf, i alkalisk
eller neutralt medium, hvorpå man om ønsket i en dannet for-
bindelse med formel I omdanner en gruppe R^1 og/eller R^2
og/eller R^3 til en anden gruppe inden for de angivne rammer
for betydningerne af R^1 , R^2 og R^3 , og/eller om ønsket omdanner
en vunden forbindelse med den almene formel I til et salt deraf,
eller fra et vundet salt frigør den tilsvarende fri base med
formel I.

Forbindelser med formel I og deres salte er biologisk aktive og udviser specielt antipyretisk, analgetisk, mavesyresecernerings-inhiberende og antiallergisk aktivitet.

Med betegnelsen "alkoxy med 1-6 kulstofatomer" i definitionen af R^1 og R^2 menes ligekædede eller forgrenede alkoxygrupper såsom metoxy, ætoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec.-butoxy, tert.-butoxy, n-pentoxy, isopentoxy, n-hexyloxy og isohexyloxy.

Udgangsforbindelserne med formel II er hidtil ukendte. Fremstilling deraf er beskrevet i dansk patentansøgning nr. 5085/84 med prioritet fra ungarsk ansøgning nr. 3653/83. Det foretrækkes at man i et første trin fremstiller analoge forbindelser, hvor R^3 er hydroxyl og som indeholder hydroxyl i stedet for "Hal", ved at omsætte et tilsvarende 1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin eller 1-(β -hydroxyætyl)-3,4-dihydroisoquinolinderivat med formaldehyd eller hydratat eller det trimere derivat deraf, i et alkalisk medium og med påfølgende hydrogenering. Ved metoder der er i og for sig kendt i teknikken kan man derpå i den vundne forbindelse udskifte hydroxylgrupperne med halogenatomer.

Ringslutningen af forbindelserne med formel II udføres fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i en alifatisk alkohol med 1 til 6 kulstofatomer, fx metanol eller ætanol, i en keton som fx acetone eller i en aromatisk kulbrinte som fx benzen. Hvis forbindelser med formel II bruges i form af deres syreadditionssalte bør mediet gøres alkalisk ved tilsætning af en passende base. Til dette formål kan man fx bruge et alkalimetahydroxyd såsom natriumhydroxyd. Den base som sættes til reaktionsblandingen frigør den fri base med formel II fra dens syreadditionssalt og tjener som katalysator ved ringslutningsreaktionen. Under disse betingelser finder ringslutning sted ved ca. stuetemperatur, men svagt forhøjede temperaturer accelererer reaktionen. Hvis der bruges en fri base med formel II som udgangsmateriale i reaktionen, finder ringslutning sted ved forhøjet temperatur,

fortrinsvis ca. ved reaktionsblandings kogepunkt. Reaktions-
tiden og temperaturen er funktioner af andre reaktionsbetin-
gelser, fx reaktanterne og det anvendte medium.

2H-Azeto[2,1-a]-isoquinolinderivater som er substitue-
ret i stilling 1 med en fenylmetylgruppe er beskrevet under
5 C.A. S registreringsnumrene 51452-45-0 og 51517-68-1.

Forbindelser med formel I, fremstillet som beskrevet,
kan om ønsket omdannes til syreadditionssalte deraf ved om-
sætning med en syre på i og for sig kendt måde. De foretrukne
10 syrer er farmaceutisk acceptable syrer. På tilsvarende måde
kan forbindelser med formel I omdannes til de tilsvarende
kvaternære salte ved i og for sig kendte kvaterniseringsmeto-
der.

Saltdannelse kan fx udføres i et inert organisk opløs-
ningsmiddel såsom en C₁₋₆ alifatisk alkohol og på en sådan
15 måde at den racemiske eller optisk aktive forbindelse med
formel I opløses i opløsningsmidlet, hvorpå den valgte syre
eller en opløsning deraf i samme opløsningsmiddel sættes til
den første opløsning indtil den bliver svagt sur. Derefter
20 udskiller syreadditionssaltet sig og kan fjernes fra reaktions-
blandingen ved fx filtrering.

Eventuelt kan forbindelser med formel I eller salte
deraf renses yderligere, fx ved omkrystallisation. Opløsnings-
midler som egner sig til dette formål udvælges under hensyn
25 til de til krystallisation værende substansers opløseligheds-
og krystallisationsegenskaber.

Om ønsket kan en forbindelse med formel I, vundet i salt-
form, frigøres fra saltet på i og for sig kendt måde.

Som nævnt foran er forbindelser med formel I farma-
kologisk aktive idet de navnlig udviser værdifuld analgetisk
30 og antipyretisk aktivitet.

Til farmakologiske forsøg brugtes der mus af begge køn
og af stammen CFLP (LATI) med en vægt på 18-22 g, samt han-
rotter af stammen Han. Wistar (LATI) med en vægt på 160-180 g.
35 Testmaterialerne blev indgivet oralt i doser på 30 mg/kg i
form af suspensioner indeholdende 5% "Tween" ® 80, én time
før forsøgene.

Testmetoder1. Maximalt elektrochok (mus)

5 Chok påførtes ved hjælp af en corneal elektrode (20 mA, 0,2 msec, "HSE Schockgerät" type 207). De dyr som ikke udviser toniske extensoriske spasmer som resultat af elektrochokbehandlingen anses for beskyttede (se Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)).

10 2. Metrazolspasmer (mus)

Efter forbehandling fik dyrene subkutant indgivet 125 mg/kg pentylentetrazol. De dyr som ikke udviste a) en klonisk, b) en tonisk extensorisk spasme og som overlevede forsøget, blev anset for beskyttet.

15 Iagttagelsestid: én time (L.M. Everett og R.K. Richards i J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)).

3. Inhibering af tetrabenazinkatalepsi

20 Forsøget udførtes på rotter der hver vejede 160-180 g. Testmaterialet blev indgivet intraperitonealt i en dosis på 30 mg/kg en time før indgiften af tetrabenazin. De dyr som, når deres forben blev anbragt på en 7 cm høj søjle, ikke korrigerede denne bizarre position i løbet af 30 sekunder blev anset for kataleptiske (J. Delay og P. Denicker: Compt. Rend. Congr. Med. Alenistens Neurologists 19, 497 (Luxembourg)).

25

4. Analgetisk aktivitet (mus)

30 En time efter forbehandling fik mus intraperitonealt indgivet 0,4 af en 0,6% eddikesyreopløsning som smertestimulus. Frekvensen af vridningssyndromet registreres i 30 minutter. De ændringer der iagttages som et resultat af behandlingen med testforbindelserne relateres til midelværdien for frekvensen af vridningssyndromet hos kontrolgruppen, og forskellen udtrykkes i procent (R. Koster et al.: Exp. Ther. 72:74 (1941)).

35

5. Antipyretisk aktivitet (rotter)

Der induceres hyperthermi med en suspension af bryggerigær (0,5% bryggerigær, 1% gummi arabicum i et rumfang på 0,3 ml, subkutan). Rotterne behandles med testmaterialerne 4 timer senere og deres trachealtemperatur registreres med et ELAB termometer (type TE-3) i 4 timer. Den antipyretiske aktivitet udtrykkes som den procentdel af dyrene som har en temperatur der er mindst 1°C lavere end gennemsnittet af temperaturen af dyrene i kontrolgruppen behandlet med opløsningsmidlet (C.J.E. Nimegeers et al.: *Arzneimittel Forsch.* 25:15/9 (1975)).

De farmaceutiske resultater fremgår af nedenstående tabel 1, i hvilken forbindelse A står for 1-(klormetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydrojodid og forbindelse B for 1-(klormetyl)-7,8-diætoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid.

20

25

30

35

Tabel 1

Forb.	Antispasme-aktivitet max elek- trochok	metrazol a	b	Antitetraabenazin aktivitet, %	Analgetisk aktivitet, %	Antipyretisk aktivitet, %
A	-	-	20,0	-	30,0	75,0 ^x
B	20,0	-	24,0	-	20,0	30,0
Na-sali- cyilat	-	-	20,0	-	113,0 ^x	110,0 ^x

- = ineffektiv

x = ikke %, men ED₅₀ (mg/kg, p.o)

Resultaterne viser at den analgetiske virkning af testforbindelserne er bedre end af natriumsalicylat. Mens sidstnævnte forbindelse er ineffektiv når den indgives i en dosis på 30 mg/kg, nedsætter forbindelse A i denne test frekvensen af det eddikesyreinducerede vridningssystem med ca. 30% ved en dosis på 30 mg/kg. Desuden har forbindelse A en halvanden gang så kraftig antipyretisk virkning som natriumsalicylat.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I og salte deraf, herunder de farmaceutisk acceptable syre-additionssalte, kan oparbejdes til terapeutiske formål. Opfindelsen angår derfor også et farmaceutisk præparat indeholdende mindst én forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 , R^2 og R^3 har de foran angivne betydninger, eller farmaceutisk acceptabelt salt deraf, i blanding med inerte, ugiftige bærestoffer som er konventionelle til dette formål og egnet til parenteral eller enteral indgift, samt eventuelt også andre additiver. Som bærestoffer kan der bruges faste eller flydende stoffer som fx vand, gelatine, laktose, mælkesukker, stivelse, pektin, magniumstearat, stearinsyre, talkum, vegetabiliske olier såsom jordnøddesolie eller olivenolie, gummi arabicum, polyalkylenglykoler og vaseline. Forbindelserne kan oparbejdes som konventionelle farmaceutiske præparater, fx i fast form (såsom kugleformede eller kantede piller eller suppositorier) eller flydende form (fx olieagtige eller vandige opløsninger, suspensioner, emulsioner, saft, bløde gelatinekapsler eller injicerbare olieagtige eller vandige opløsninger eller suspensioner). Mængden af den faste bærer kan variere inden for vide rammer men er fortrinsvis mellem 25 mg og 1 g. Præparaterne indeholder eventuelt også konventionelle farmaceutiske additiver såsom konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, emulgeringsmidler, befugtningsmidler, salte til regulering af det osmotiske tryk, puffere, smagsstoffer og aromastoffer. Præparaterne ifølge opfindelsen kan eventuelt indeholde en eller flere forbindelser med den almene formel I sammen med andre, kendte virksomme ingredienser. Dosisenheder vælges i afhængighed af indgiftvejen. De farmaceutiske præpa-

rater fremstilles ved konventionel teknik og herunder sigtning, blanding, granulering, presning eller opløsning af ingredienserne. De vundne præparater underkastes derefter yderligere konventionelle behandlinger såsom sterilisation.

5 Forbindelserne ifølge opfindelsen skal belyses nærmere ved de følgende eksempler (1, 6 og 7) på fremstilling deraf.

Eksempel 1

10 1-(Klormetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydrojodid

5,1 g (0,015 mol) 1-[bis-(klormetyl)-metyl]-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-hydroklorid suspenderes i 24 ml acetone. Der sættes 6,0 ml metanol indeholdende 10% (0,015 mol) natriumhydroxyd til suspensionen hvorpå opløsningen filtreres
 15 efter 5 minutters forløb. Der sættes 2,3 g (0,0153 mol) natriumjodid til filtratet der får lov at henstå i 2 dage hvorefter de udskilte krystaller frafiltreres med et glasfilter. Krystallisation fra en blanding af acetone og æter giver den ønskede forbindelse i form af lyst beigefarvede krystaller
 20 med smp. 202-205°C; udbytte 4,6 g (78%).

Beregnet for $C_{14}H_{19}ClINO_2$ (395,67): C 42,50 H 4,84 N 3,54
 Fundet: C 43,07 H 4,93 N 3,41%

Eksempel 2

25 1-(Benzoyloxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid

0,01 mol (4,26 g) 1-[1'-klormetyl-1"-(benzoyloxymetyl)-metyl]-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-hydroklorid
 30 suspenderes i 20 ml absolut acetone og der sættes 5 ml metanol indeholdende 0,01 mol natriumhydroxyd til suspensionen under svag opvarmning. Det udfældede natriumklorid frafiltreres gennem et foldefilter hvorefter opløsningen koges i 10 timer. Efter henståen i 2 dage ved +4°C frafiltreres produktet og
 35 omkrystalliseres fra en blanding af ætanol og æter. Udbytte 2,4 g (61,5%).

Beregnet for $C_{21}H_{24}ClNO_4$ (389,87):

C 64,69 H 6,20 N 3,59 Cl 9,09

Fundet: C 63,96 H 6,49 N 4,19 Cl 9,50%.

5

Eksempel 3

1-(Hydroxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto-
[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid

0,01 mol (3,22 g) 1-(benzoyloxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,
10 5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid koges
i en blanding af 50 ml 5% saltsyreopløsning og 20 ml ætanol
i 2 timer. Blandingen indampes og indampningsresten triture-
res med æter til frembringelse af den ønskede forbindelse med
smp. (efter omkrystallisation fra ætanol) 219-221°C (sønder-
15 deling). Udbytte 61%.

Beregnet For $C_{14}H_{20}ClNO_3$ (285,76):

C 58,85 H 7,05 N 4,90 Cl 12,41

Fundet: C 58,59 H 7,44 N 4,67 Cl 12,67%.

20

Eksempel 4

1-(Hydroxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto-
[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid

Ved omsætning af 0,01 mol (3,22 g) 1-[1'-(klormetyl)-
25 1"-(hydroxymetyl)-metyl]-6,7-dimetoxy-1,2,3,4,-tetrahydroiso-
quinolin-hydroklorid med natriumhydroxyd i overensstemmelse
med eksempel 2 vinder man den i overskriften angivne forbin-
delse med et udbytte på 73% og smp. 220-222°C.

Produktets spektraldata er identiske med dem for den
30 ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse.

Eksempel 5

1-(Benzoyloxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto-
35 [2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid

0,01 mol (1,85 g) 1-(hydroxymetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-
tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid acyleres

med benzoylchlorid i henhold til den konventionelle Schotten-Baumann acyleringsmetode. Udbytte 69%, smp. 170-172°C.

Produktets spektraldata er identiske med dem for det ifølge eksempel 2 vundne produkt.

5

Eksempel 6

1-(Klormetyl)-7,8-diætoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin-hydroklorid

10

Ved at gå frem på den måde der er beskrevet i eksempel 2, men under anvendelse af 1-[bis-(klormetyl)-metyl]-6,7-diætoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-hydroklorid som udgangsmateriale, vinder man den i overskriften angivne forbindelse med smp. 130-131°C (fra ætanol/æter) og et udbytte på 75%.

Beregnet for $C_{16}H_{23}Cl_2NO_2$ (332,27):

15

C 57,84 H 6,98 N 4,22

Fundet:

C 57,52 H 7,38 N 4,35%.

Eksempel 7

20

1-(Klormetyl)-7,8-diætoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-isoquinolin

25

0,01 mol (3,69 g) 1-[bis-(klormetyl)-metyl]-6,7-diætoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-hydroklorid suspenderes i 50 ml absolut benzen og der sættes 3 ml triætylamin til suspensionen. Efter henståen i 2 timer inddampes reaktionsblandingen til tørhed. Remanensen opløses i vand og ekstraheres i 3 x 50 ml æter. Den æteriske ekstrakt tørres og indampes til frembringelse af den i overskriften angivne forbindelse som en krystallinsk remanens. Efter omkrystallisation fra æter smelter produktet ved 91-93°C. Udbytte 79%.

30

Beregnet for $C_{16}H_{22}ClNO_2$: C 63,96 H 7,49 N 4,73

Fundet:

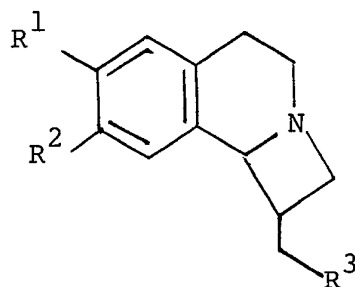
C 64,98 H 7,73 N 4,61%.

35

Det tilsvarende hydroklorid har smp. 129-130°C. Saltet giver ikke nogen smeltepunktsnedgang når det blandes med det ifølge eksempel 6 vundne produkt.

P a t e n t k r a v

1. 2H-Azeto[2,1-a]-isoquinolinderivater, k e n d e t e g-
n e t ved at de har den almene formel



I

hvor R^1 og R^2 hver er en alkoxygruppe med 1-6 kulstofatomer
og R^3 er et halogenatom,
eller udgøres af syreadditionssalte, metalsalte eller kvater-
nære salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved
at den er 1-(klormetyl)-7,8-dimetoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-
azeto[2,1-a]-isoquinolin eller hydrojodidet deraf, eller 1-
(klormetyl)-7,8-diætoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1-a]-
isoquinolin eller hydrokloridet deraf.

3. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved at
det som virksom bestanddel indeholder mindst én forbindelse
med den i krav 1 viste almene formel I, hvor R^1 , R^2 og R^3
har de sammesteds angivne betydninger, eller et fysiologisk
salt deraf, sammen med en eller flere farmaceutisk acceptable
bærere og/eller excipienter.