



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

CH 664 570 A5

Int. Cl. 4: C 07 D 498/04
A 61 K 31/535

// (C 07 D 498/04, 265:00)
(A 61 K 31/535, 31:05)
(A 61 K 31/535, 31:085)

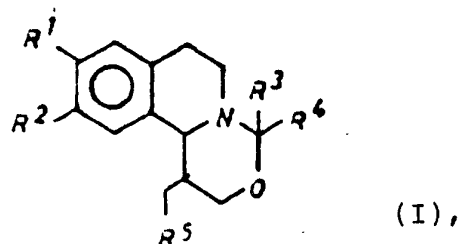
PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer:	4988/84	⑦③ Inhaber:	Richter Gedeon Vegyészeti Gyar R.T., Budapest X (HU)
②② Anmeldungsdatum:	17.10.1984	⑦② Erfinder:	Bernath, Gabor, Dr., Szeged (HU) Kobor, Jenő, Dr., Szeged (HU) Fülöp, Ferenc, Dr., Szeged (HU) Sohar, Pal, Dr., Budapest II (HU) Perjési, Pal, Dr., Pécs (HU) Ezer, Elemér, Budapest II (HU) Hajos, György, Dr., Budapest II (HU) Palosi, Eva, Dr., Budapest II (HU) Dénes, Laszlo, Dr., Budapest III (HU) Szporny, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU)
③③ Priorität(en):	25.10.1983 HU 3654/83	⑦④ Vertreter:	Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich
②④ Patent erteilt:	15.03.1988		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1988		

⑤④ (1,3)Oxazino(4,3-a)isochinolin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate.

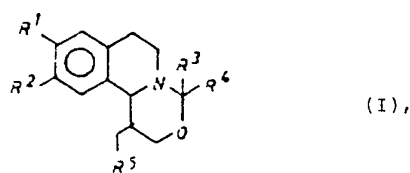
⑤⑦ Die [1,3]Oxazino[4,3-a]isochinolin-Derivate entsprechen der Formel I. Die Symbole in der Formel haben die im Anspruch I angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I zeigen insbesondere eine immunsuppressive, antidepressive, schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung und wirken hemmend auf die Magensäuresekretion.



PATENTANSPRÜCHE

1. [1,3]Oxazino[4,3-a]isochinolin-Derivate der Formel I



worin R¹ und R² für eine Hydroxyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen, R³ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe, eine Aralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Heteroarylgruppe bedeutet, R⁴ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht oder R³ und R⁴ zusammen eine Gruppierung -(CH₂)_n- bilden, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist, R⁵ für eine Hydroxylgruppe, ein Halogen oder eine Gruppierung der Formel

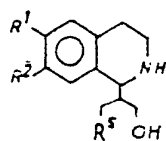


steht, in welcher R⁶ eine gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet sowie die physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

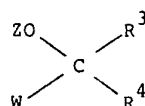
2. Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R³ eine durch Halogen, Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe, Aralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Heteroarylgruppe bedeutet und R⁶ eine durch Halogen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe bedeutet.

3. Arzneimittelpräparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 oder den physiologisch verträglichen Salzen dieser Verbindungen.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 sowie den physiologisch verträglichen Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II



worin R¹, R² und R³ die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben, oder ihre Säureadditionssalze mit Verbindungen der Formel III



worin die Bedeutung von R³ und R⁴ wie im Anspruch 1 ist, Z für eine Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und W für eine Alkoxy- oder Acyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für Wasserstoff steht oder Z und W zusammen eine weitere chemische Bindung bilden, umgesetzt und gewünschtenfalls aus den Verbindungen der For-

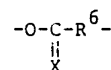
mel I Salze bildet bzw. aus den Salzen die Verbindungen der Formel I freisetzt.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, in der R¹ und/oder R² für eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren gemäss Anspruch 4 erhaltene Verbindung der Formel I, in der R¹ und/oder R² für eine Hydroxylgruppe steht, alkylt.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, in der R¹ und/oder R² für eine Hydroxylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren gemäss Anspruch 4 erhaltene Verbindung der Formel I, in der R¹ und/oder R² für eine Alkoxygruppe steht, reduziert.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, in der R³ für eine Hydroxylgruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren gemäss Anspruch 4 erhaltene Verbindung der Formel I, in der R³ für ein Halogenatom steht, hydrolysiert.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1, in der R³ für eine

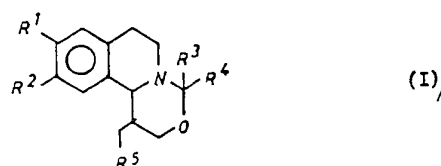


Gruppe steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine nach dem Verfahren gemäss Anspruch 4 erhaltene Verbindung der Formel I, in der R³ für eine Hydroxylgruppe steht, acyliert.

9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittelpräparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Bedeutung von R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die gleiche wie in Anspruch 1 ist, oder ihre physiologisch verträglichen Salze mit Träger-, Streck- und Hilfsstoffen zu Arzneimittelpräparaten formuliert.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft neue [1,3]Oxazino[4,3-a]isochinolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate. Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der Formel (I),



worin R¹ und R² für Hydroxylgruppe oder Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen, R³ Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls vorzugsweise durch Halogen, Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppe einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe, Aralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder Heteroarylgruppe bedeutet, R⁴ für Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht oder R³ und R⁴ zusammen eine Gruppierung -(CH₂)_n- bilden, worin n eine ganze Zahl von 3 bis 7 ist, R⁵ für Hydroxylgruppe, Halogen oder eine Gruppierung der allgemeinen Formel

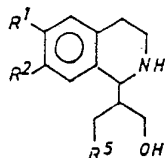


steht, in welcher R⁶ gegebenenfalls vorzugsweise durch Halogen, Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro-

gruppe einfach oder mehrfach substituierte Phenylgruppe und X Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet.

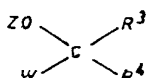
Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Salze der Verbindungen der Formel (I).

Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man entsprechende Verbindungen der Formel (II)



(II),

worin die Bedeutung von R¹, R² und R⁵ die gleiche wie oben ist, oder ihre Säureadditionssalze mit Verbindungen der Formel (III)



(III),

worin die Bedeutung von R³ und R⁴ die gleiche wie oben ist, Z für Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und W für Alkoxy- oder Acyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder für Wasserstoff steht oder Z und W zusammen eine weitere chemische Bindung bilden, umsetzt.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Gruppen R¹ und/oder R² und/oder R⁵ gewünschtenfalls zu anderen, ebenfalls in die Definition von R¹, R² und R⁵ fallenden Gruppen umgebildet werden. Gewünschtenfalls können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Säureadditionssalze gebildet beziehungsweise aus den Säureadditionssalzen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) freigesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind biologisch aktiv. Vor allem haben sie eine immunsuppressive, antidepressive, schmerzstillende und fiebersenkende Wirkung und wirken hemmend auf die Magensäuresekretion.

Die in der Substituentendefinition genannten, für sich oder als Teile anderer Gruppen stehende Alkylgruppen können gerade oder verzweigt sein. Abhängend von der in der Definition jeweils angegebenen Anzahl der Kohlenstoffatome seien beispielhaft die Methyl-, Äthyl-, n- und Isopropyl-, n-, sec.- und tert.-Butyl-, die n- und i-Pentyl-, n- und i-Hexyl-, n- und i-Heptyl-, n- und i-Octylgruppe genannt.

Die als Bedeutung von R³ genannte Aralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht vorzugsweise für eine Alkylphenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, insbesondere für Benzyl- oder Phenyläthylgruppe.

Die verwendeten Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (II) sind neue Verbindungen, deren Herstellung in den parallelen ungarischen Patenten Nrn. 189 348 und 189 765 beschrieben ist. Die als Substituenten R⁵ eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können durch Umsetzen der entsprechenden 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-Derivate oder der entsprechenden 1-(β-Hydroxyäthyl)-3,4-dihydroisochinolin-Derivate mit Formaldehyd, seinem Hydrat oder trimeren Derivat und anschließendes Hydrieren erhalten werden. Die übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können aus dem als R⁵ eine Hydroxylgruppe enthaltenden Derivate durch in bekannter Weise erfolgende Umsetzung von R⁵ hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannte, handelsübliche Stoffe, die in bekannter Weise hergestellt werden können. Besonders bevorzugte Vertreter die-

ser Stoffgruppe sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (III/1)



(III/1)

5 worin die Bedeutung von R³ und R⁴ die gleiche wie oben ist.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln (II) beziehungsweise (III) werden zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem aliphatischen

10 Alkohol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel in Methanol oder Äthanol, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, zum Beispiel in Benzol, miteinander umgesetzt. Die Umsetzung wird zweckmässig in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure, zum Beispiel Salzsäure oder Essigsäure, 15 vorgenommen.

Die Reaktionstemperatur kann innerhalb weiter Grenzen variiert werden. Vorzugsweise arbeitet man bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Refluxtemperatur, am zweckmässigsten bei der jeweiligen Refluxtemperatur. Die Dauer 20 der Reaktion hängt von der Reaktionstemperatur und den übrigen Reaktionsbedingungen, den Ausgangsstoffen und dem Reaktionsmedium ab.

Über die Herstellung von Verbindungen analoger Struktur wurde zum Beispiel von W. Schneider und K. Schilken (Arch. 25 Pharm. 299, 997 [1966]) publiziert; sie gingen von Homokalkotomin und Oxoverbindungen aus. Crabb et al. nahmen einen ähnlichen Ringschluss des 1-(β-Hydroxyäthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins mit Formaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd vor (Org. Magn. Res. 8, 258 [1976]; J. Chem. Soc. Perkin II, 1977, 370). Die Autoren untersuchten auch die 30 räumliche Struktur des Produktes. Über etwaige biologische Wirkungen der hergestellten Verbindungen wird nicht berichtet.

Durch Umsetzen der Verbindung der allgemeinen Formel 35 (I) mit geeigneten Säuren können Säureadditionssalze hergestellt werden. Vorzugsweise werden dafür physiologisch verträgliche Säuren eingesetzt.

Die Salzbildung kann in inerten organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel in aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 6 40 Kohlenstoffatomen, vorgenommen werden. Dazu wird die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und die Lösung dann mit der Säure oder deren mit einem geeigneten Lösungsmittel bereiteten Lösung bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und das ausgeschie- 45 dene Säureadditionssalz auf eine geeignete Weise zum Beispiel durch Filtrieren, abgetrennt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beziehungsweise ihre Salze können gewünschtenfalls – zum Beispiel durch Umkristallisieren – weiter gereinigt 50 werden. Die zum Umkristallisieren geeigneten Lösungsmittel werden durch die Löslichkeit der zu kristallisierenden Verbindungen und ihre Kristallisationseigenschaften bestimmt.

Die in Form von Säureadditionssalzen anfallenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise aus den Salzen freigesetzt 55 werden.

Wie bereits erwähnt, können die Substituenten R¹ und/oder R² in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls zu anderen, ebenfalls in die Definition von 60 R¹ und R² fallenden Gruppen umgebildet werden. Zum Beispiel können die als R¹ und/oder R² Hydroxylgruppen aufweisenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch aus der Literatur bekanntes Veräthern zu den entsprechenden, als Substituenten R¹ und/oder R² Alkoxygruppen ent- 65 haltenden Derivaten umgesetzt werden. Eine Methylierung wird am zweckmässigsten mit Diazomethan oder Dimethylsulfat vorgenommen, während zur Substitution durch Alkylgruppen mit einer grösseren Anzahl Kohlenstoffatome zum

Beispiel die entsprechenden Alkyljodide verwendet werden. Die an den erwähnten Positionen Alkoxygruppen enthaltenden Verbindungen können in bekannter Weise, zum Beispiel durch Erwärmen mit Jodwasserstoffsäure oder mit Hilfe von wasserfreiem Aluminiumchlorid, zu den entsprechenden Hydroxyderivaten umgesetzt werden. Die als Substituenten R⁵ eine Hydroxylgruppe enthaltenden Verbindungen können auch über die entsprechenden Halogenderivate erhalten werden, während die Gruppe der allgemeinen Formel



auch nachträglich mit einem zum Einbringen dieser Gruppe geeigneten Acylierungsmittel ausgebildet werden kann.

Zum Gegenstand der Erfindung gehören auch Arzneimittelpräparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beziehungsweise deren physiologisch verträgliche Salze enthalten. Die Arzneimittelpräparate können hergestellt werden, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder deren physiologisch verträgliches Salz gegebenenfalls zusammen mit anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen mit den in der Arzneimittelherstellung üblichen Träger-, Streck- und/oder Hilfsstoffen vermischt und zu Arzneimittelpräparaten formuliert.

Zur Formulierung der Arzneimittelpräparate können als Trägerstoffe zum Beispiel Wasser, Gelatine, Lactose, Milchsucker, Stärke, Pektin, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Pflanzenöle wie Erdnussöl, Olivenöl usw. verwendet werden. Die Wirkstoffe werden zu den üblichen Darreichungsformen, zum Beispiel festen Präparaten (abgerundete oder eckige Tabletten, Dragees, Kapseln, zum Beispiel Hartgelatine-kapseln, Pillen, Suppositorien) oder flüssigen Präparaten (zum Beispiel mit Öl oder Wasser bereitete Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirups, Weichgelatine-kapseln, mit Öl oder Wasser bereitete injizierbare Lösungen oder Suspensionen) formuliert. Die Menge des festen Trägerstoffes ist in einem weiten Bereich variierbar und beträgt pro Darreichungseinheit vorzugsweise etwa 25 mg bis 1 g. Die Präparate können gegebenenfalls die in der Arzneimittelindustrie üblichen Hilfsstoffe, zum Beispiel Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- und Emulgiermittel, Salze zum Einstellen des osmotischen Druckes, Puffer, Duft- und Geschmacksstoffe enthalten. Die Präparate können ferner gegebenenfalls weitere, pharmazeutisch wirksame Stoffe enthalten, ohne dass eine synergistische Wirkung einträte. Die Präparate werden zweckmässig in der gewünschten Verabreichungsweise entsprechenden Dosiereinheiten formuliert. Die Herstellung der Präparate erfolgt mit den üblichen Methoden, wie Sieben, Vermischen und Granulieren der erforderlichen Komponenten, Pressen oder Auflösen. Die Präparate können weiteren, in der Arzneimittelindustrie üblichen Arbeitsgängen (zum Beispiel Sterilisieren) unterzogen werden.

Methoden und Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Zu den Untersuchungen wurden 18 bis 22 g schwere CFLP (LATI) Mäuse beiderlei Geschlechts und 160 bis 180 g schwere männliche Han. Wistar (LATI) Ratten herangezogen. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden jeweils eine Stunde vor dem Experiment in einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht in Form einer 5% TWEEN 80 enthaltenden Suspension oral verabreicht.

Methoden

1. Maximaler Elektroschock (Maus)

Der Schock wird durch eine corneale Elektrode übertragen (20 mA, 0,2 ms, HSE-Schockgerät Typ 207). Als geschützt

werden diejenigen Tiere betrachtet, bei denen durch die Wirkung der Behandlung der tonische extensorische Krampfanfall unterblieb (Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 [1952]).

2. Metrazolkrampf (Maus)

Den Tieren wurden nach der Vorbehandlung subcutan 125 mg/kg Pentylenetetrazol appliziert. Als geschützt wurden diejenigen überlebenden Tiere betrachtet, bei denen a) der klonische, b) der tonische extensorische Krampfanfall ausblieb. Beobachtungsdauer: 1 Stunde (Everett, L.M. und Richards, R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 [1944]).

3. Hemmwirkung auf die durch Tetrabenazin ausgelöste

15 Katalapsie (Ratte)

Die zu untersuchenden Substanzen wurden eine Stunde vor der Applikation des Tetrabenazins (30 mg/kg i.p.) verabreicht. Als kataleptisch wurden diejenigen Tiere betrachtet, die – ihre Vorderpfoten waren auf eine 7 cm hohe Säule gelegt worden – ihre bizarre Körperhaltung nicht innerhalb von 30 Sekunden korrigierten (Delay, J. und Deniker, P.: Compt. Rend. Cong. Med. Alenistes Neurologists 19, 497 [Luxemburg]).

25 4. Messung der schmerzstillenden Wirkung (Maus)

Eine Stunde nach der Vorbehandlung wurden den Tieren als Schmerzreiz 0,3 ml 0,6%ige Essigsäure i.p. appliziert. Die Häufigkeit des Writhing-Syndroms wurde über 30 Minuten registriert. Die durch die Behandlung eintretende Änderung wurde auf den Durchschnittswert der Häufigkeit des Writhing-Syndroms in der Kontrollgruppe bezogen und der Unterschied in Prozent ausgedrückt (Koster, R. et al.: Exp. Ther. 72, 74 [1941]).

35 5. Fiebersenkende Wirkung (Ratte)

An den Tieren wurde mit Bierhefessuspension (0,5% Bierhefe, 1% Gummi arabicum, 0,3 ml s.c.) Hyperthermie induziert. Nach 4 Stunden wurden die Tiere mit den zu untersuchenden Substanzen behandelt, ihre tracheale Temperatur wurde 4 Stunden lang jede Stunde mit einem ELAB-Thermometer (Typ TE-3) gemessen. Die fiebersenkende Wirkung wird durch die in Prozent ausgedrückte Anzahl derjenigen Tiere angegeben, deren Temperatur um wenigstens 1 °C niedriger war als die Durchschnittstemperatur der mit Lösungsmittel behandelten Kontrollgruppe (Nimegeers, C.J.E. et al.: Arzneim. Forsch. 25, 15/9 [1975]).

6. Akute Aalkoholvergiftung (Ratte)

Die Tiere wurden mit den zu untersuchenden Substanzen in einer Dosis von 30 mg/kg und eine Stunde später intraperitoneal mit 3,5 g/kg Äthanol behandelt. Die Schlafdauer der Tiere wurde gemessen.

55 Getestete erfindungsgemässe Verbindungen:

240 = 1-Hydroxymethyl)-4-(4-pyridyl)-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-dihydrochlorid

1024 = 1-(Hydroxymethyl)-4-(phenyläthyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-hydrochlorid

Die schmerzstillende Wirkung der Verbindungen 240 und 1024 ist zwei- bis dreimal so stark wie die des Natriumsalzy-lats, ihre fiebersenkende Wirkung ist schwächer. Die Verbindung 1024 senkt neben ihrer schmerzstillenden Wirkung signifikant die Wirkung der Alkoholvergiftung (s. Tabellen I und II).

Tabelle I

Wirkung	240	1024	Na-Salicylat
Krampfhemmende Wirkung			
maximaler Elektroschock	—	—	—
Metrazol a)	—	—	—
Metrazol b)	24,0*	20,0	20,0
Antitetrabenazinwirkung (%)	40,0	20,0	—
Schmerzstillende Wirkung (%)	30,0*	50,0	113,0*
Fiebersenkende Wirkung (%)	20,0	20,0	110,0*

— = wirkungslos

* = ED₅₀ mg/kg p.o.

Tabelle II

Substanz	Alkoholschlafdauer min (x ± SE)	%
Lösungsmittel	113,2 ± 10,41	
1024	66,8 ± 8,11	

Weitere Einzelheiten der Erfindung gehen aus den folgenden Beispielen hervor. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

1-(Hydroxymethyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3a]isochinolin

Eine Suspension von 1,6 g (6 mMol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin in 50 ml wasserfreiem Benzol wird mit der Suspension von 0,02 g (7 mMol) Paraformaldehyd in 10 ml wasserfreiem Methanol vermischt. Das Reaktionsgemisch wird nach Zusatz einer katalytischen Menge Salzsäure oder Essigsäure 2 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Die erhaltene blassgelbe

Lösung wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert bei Verreiben mit wenig Aceton.

Ausbeute: 89%

Schmelzpunkt: 125–127 °C (Aceton/Äther)

5 Elementaranalyse für C₁₅H₂₁NO₄ (M = 279,32)

berechnet, %: C 64,50 H 7,58 N 5,01

gefunden, %: C 64,92 H 7,14 N 5,16

In ähnlicher Weise wird in 85%iger Ausbeute das entsprechende Diäthoxyderivat erhalten.

10 Schmelzpunkt: 143–147 °C (Äthanol/Äther)

Elementaranalyse für C₁₇H₂₅NO₄ (M = 307,39)

berechnet, %: C 66,43 H 8,20 N 4,65

gefunden, %: C 66,15 H 8,66 N 4,68

15 Beispiel 2

1-(Hydroxymethyl)-4-phenyl-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

2,8 g (10 mMol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-diäthoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 1,17 g (11 mMol)

20 frisch destilliertes Benzaldehyd werden in 50 ml wasserfreiem

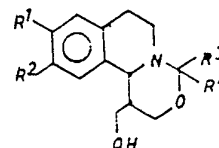
Benzol in Gegenwart einer katalytischen Menge Salzsäure oder Essigsäure 4 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Das

Lösungsmittel wird abdestilliert und das zurückbleibende blassgelbe Öl durch Verreiben mit Äther kristallisiert. Man

25 erhält die Titelverbindung in 70%iger Ausbeute.

Schmelzpunkt: 94–97 °C

In ähnlicher Weise werden die in der Tabelle 1 zusammengefassten Verbindungen der allgemeinen Formel (I/1)



(I/1)

30

hergestellt. Dabei handelt es sich um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R⁵ = OH.

Tabelle 1
Verbindungen der allgemeinen Formel (I/1)

Beispiel Nr.	R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Summenformel Molgewicht	Schmelzpunkt °C Lösungsmittel	Analyse % ber. gef.	Ausbeute %
3	C ₂ H ₅ O	—CH ₂ —CH ₃	H	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄ 333,45	111–113 Äther	C 68,03 H 8,71 N 4,17	68,43 9,05 4,10 71
4	C ₂ H ₅ O	—CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄ 349,47	113–115 Benzol/ Petroläther	C 68,74 H 8,94 N 4,01	69,30 8,57 4,18 63
5	C ₂ H ₅ O	3'-Cyclohexenyl	H	C ₂₃ H ₃₃ NO ₄ 387,50	233–234 Aceton/ Äther	C 71,28 H 8,58 N 3,61	71,24 8,89 3,31 73
6	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	H	C ₂₃ H ₂₉ NO ₄ 383,49	94–97 Äthanol/ Äther	C 72,04 H 7,62 N 3,65	71,62 7,58 3,54 70
7	CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ 370,45	197–201 n-Hexan/ Aceton	C 71,32 H 7,62 N 3,78	71,53 7,39 3,56 10
8	CH ₃ O	C ₆ H ₄ OCH ₃ para	H	C ₂₂ H ₂₇ NO ₅ 385,46	140–143 Äthanol/ Äther	C 68,55 H 7,06 N 3,65	68,31 6,87 3,52 42
9	CH ₃ O	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ meta-para-meta	H	C ₂₄ H ₃₁ NO ₇ 445,50	202–204 Benzol	C 64,70 H 7,01 N 3,14	65,06 7,34 3,08 90
10	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ meta-para-meta	H	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ 473,55	214–217 Methanol/ Äther	C 65,94 H 7,45 N 2,96	66,02 7,81 3,28 84

Beispiel Nr.	R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Summenformel Molgewicht	Schmelzpunkt °C Lösungsmittel	Analyse % ber. gef.		Ausbeute %
11	CH ₃ O	C ₆ H ₄ NO ₂ para	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₆ 400,44	183–186 Äthanol/ Äther	C 62,99 H 6,04 N 7,00	62,57 6,33 6,80	70
12	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ NO ₂ para	H	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₆ 428,49	202–203 Äthanol	C 64,47 H 6,59 N 6,54	64,72 6,91 6,38	85
13	CH ₃ O	C ₆ H ₄ Cl para	H	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₄ 389,88	160–163 Aceton	C 64,69 H 6,20 N 6,59	64,31 6,54 6,62	90
14	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ Cl para	H	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₄ 417,94	164–166 Äthanol	C 66,10 H 6,75 N 3,35	66,60 6,36 3,12	83
15	CH ₃ O	C ₆ H ₃ Cl ₂ meta-para	H	C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ NO ₄ 424,32	157–160 Äthanol	C 59,44 H 5,46 N 3,30	59,64 5,72 3,11	73
16	CH ₃ O	4-Pyridyl	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ 356,43	235–236 Äther	C 67,40 H 7,79 N 7,86	67,46 7,26 7,77	85
17	C ₂ H ₅ O	4-Pyridyl	H	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ 384,48	228–230 Aceton/ Äther	C 68,72 H 7,34 N 7,28	68,80 7,57 7,81	78
18	C ₂ H ₅ O	Furyl	H	C ₂₁ H ₂₇ NO ₅ 373,45	97–100 Äthanol/ Äther	C 67,52 H 7,29	66,84 7,86	57

Beispiel 19

1-(Hydroxymethyl)-4-(spiro-cyclohexan)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin
2,7 g (0,01 Mol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 2,9 g (0,03 Mol) Cyclohexanon werden in 100 ml wasserfreiem Benzol in Gegenwart einer katalytischen Menge Salzsäure oder Essigsäure unter einem Wasserabscheider 36 Stunden lang gekocht. Dann wird der Überschuss des Benzols und des Cyclohexanons im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Öl wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Die Titelverbindung wird in 49%iger Ausbeute erhalten.

Schmelzpunkt: 129–132 °C

In ähnlicher Weise wird mit Acetophenon als Reagens das 1-(Hydroxymethyl)-4-methyl-4-phenyl-9,10-dimethoxy-

1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin in 10%iger Ausbeute erhalten.

Schmelzpunkt: 197–201 °C

35 Beispiel 20

1-(Hydroxymethyl)-9,10-dialkoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-hydrochloride

Die gemäss den Beispielen oder analog hergestellten 1-(Hydroxymethyl)-9,10-dialkoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinoline werden in wasserfreier äthanolischer Salzsäure gelöst. Die Lösung wird mit Äther versetzt, bis sie trübe wird, und dann über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert. Die Ausbeuten sind beinahe quantitativ.

45 Die physikalischen und analytischen Daten der erhaltenen Verbindungen sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2
Hydrochloride der Verbindungen der allgemeinen Formel (I/1)

R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Summenformel Molgewicht	Schmelzpunkt °C Lösungsmittel	Analyse % ber. gef.	
CH ₃ O	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₄ 315,80	129–131 abs. Methanol/Äther	C 57,05 H 7,02 N 4,42	56,60 7,31 4,61
C ₂ H ₅ O	H	H	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₄ 343,85	167–170 abs. Äthanol/Äther	C 59,38 H 7,62 N 4,07	59,92 7,79 3,96
C ₂ H ₅ O	CH ₂ -CH ₃	H	C ₁₉ H ₃₀ ClNO ₄ 371,91	168–174 abs. Äthanol/Äther	C 61,36 H 8,13 N 3,76	61,46 8,67 3,87
CH ₃ O	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₄ 357,87	147–149 abs. Äthanol	C 60,41 H 7,88 N 3,91	59,93 7,78 3,83
C ₂ H ₅ O	-CH(CH ₃) ₂	H	C ₂₀ H ₃₂ ClNO ₄ 385,93	161–165 abs. Äthanol	C 62,24 H 8,36 N 3,63	62,70 8,29 3,83

R ¹ = R ²	R ³	R ⁴	Summenformel Molgewicht	Schmelzpunkt °C Lösungsmittel	Analyse % ber. gef.	
C ₂ H ₅ O	3-Cyclohexenyl	H	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₄ 423,97	162–167 Äthanol/Äther	C 65,15 H 8,08 N 3,30	65,71 8,18 3,01
CH ₃ O	–(CH ₂) ₅ –		C ₂₀ H ₃₀ ClNO ₄ 383,98	202–204 Methanol/Äther	C 62,57 H 7,88 N 3,65	62,16 7,83 4,05
CH ₃ O	C ₆ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₆ ClNO ₄ 391,89	197–200 abs. Äthanol/Äther	C 64,36 H 6,69 N 3,57	63,98 7,00 3,27
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	H	C ₂₃ H ₃₀ ClNO ₄ 419,95	184–187 abs. Äthanol/Äther	C 65,78 H 7,20 N 3,33	65,59 7,34 3,20
CH ₃ O	C ₆ H ₄ CH ₃ para	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₄ 405,93	197–199 abs. Äthanol/Äther	C 65,10 H 6,95 N 3,45	64,46 7,46 3,33
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ CH ₃ para	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄ 433,98	179–182 abs. Äthanol/Äther	C 66,42 H 7,43 N 3,23	66,49 7,57 3,11
CH ₃ O	C ₆ H ₄ CH ₃ meta	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₄ 405,91	140–142 abs. Äthanol	C 65,09 H 6,95 N 3,45	64,94 7,32 3,72
CH ₃ O	C ₆ H ₄ OCH ₃ para	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₅ 421,93	183–185 abs. Methanol/Äther	C 62,63 H 6,69 N 3,32	62,67 6,87 3,45
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ OCH ₃ para	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₅ 449,98	178–180 Äthanol/Äther	C 64,06 H 7,17 N 3,11	63,77 7,15 2,87
CH ₃ O	C ₆ H ₄ OCH ₃ meta	H	C ₂₂ H ₂₈ ClNO ₅ 421,91	164–167 abs. Äthanol	C 62,63 H 6,69 N 3,32	61,93 7,03 3,82
CH ₃ O	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ meta-para-meta	H	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₇ 481,97	191–192 abs. Äthanol	C 59,80 H 6,69 N 2,91	58,86 7,20 2,52
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ meta-para-meta	H	C ₂₆ H ₃₆ ClNO ₇ 510,01	183–186 abs. Äthanol	C 61,23 H 7,12 N 2,74	61,21 7,76 2,72
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ NO ₂ para	H	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ 464,95	150–153 abs. Äthanol	C 59,42 H 6,29 N 6,02	59,18 6,62 6,13
CH ₃ O	C ₆ H ₄ Cl para	H	C ₂₁ H ₂₅ Cl ₂ NO ₄ 426,34	196–199 abs. Äthanol/Äther	C 59,16 H 5,91 N 3,28	58,87 6,00 3,44
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₄ Cl para	H	C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ NO ₄ 454,40	162–166 abs. Äthanol	C 60,80 H 6,43 N 3,08	60,77 6,41 3,59
CH ₃ O	C ₆ H ₃ Cl ₂ meta-para	H	C ₂₁ H ₂₄ Cl ₃ NO ₄ 460,78	137–140 abs. Äthanol	C 54,74 H 5,25 N 3,04	55,17 5,78 2,92
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₃ Cl ₂ meta-para	H	C ₂₃ H ₂₈ Cl ₃ NO ₄ 488,83	185–189 abs. Methanol/Äther	C 56,51 H 5,77 N 2,78	56,53 6,20 2,24
CH ₃ O	4-Pyridyl	H	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ 429,35	168–172 Aceton/Äther	C 55,95 H 6,10 N 6,52	55,47 6,59 6,54
C ₂ H ₅ O	4-Pyridyl	H	C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ 457,41	181–184 Äthanol/Äther	C 57,77 H 6,61 N 6,12	57,23 7,05 5,30
CH ₃ O	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₃ H ₃₀ ClNO ₄ 419,94	154–155 abs. Äthanol	C 65,77 H 3,34 N 7,20	65,79 3,98 7,55
C ₂ H ₅ O	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₅ H ₃₄ ClNO ₄ 447,98	173–176 abs. Äthanol	C 67,02 H 7,65 N 3,13	67,21 7,42 3,09

Beispiel 21

1-(Chlormethyl)-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin-hydrochlorid

3,08 g (0,01 Mol) 1-(Hydroxymethyl)-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin werden in 50 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren und Eiskühlung 6 g (0,05 Mol) Sulfinyl-dichlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss 3 Stunden lang schwach am Sieden gehalten. Das Lösungsmittel und der Überschuss des Sulfinyldichlorids werden unter vermindertem Druck abdestilliert. Durch Verreiben mit wenig Äther kristallisiert aus dem braunen Öl die Titelverbindung.

Ausbeute: 37%

Analyse für $C_{17}H_{21}Cl_2NO_3$ ($M = 362,30$)

berechnet, %: C 56,36 H 6,98 N 3,86

gefunden, %: C 56,38 H 6,64 N 3,62

Schmelzpunkt: 149–153 °C (Äthanol/Äther)

Beispiel 22

1-(Hydroxymethyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

1,6 g (mMol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden mit 10 ml wässriger, 30–35%iger Formaldehydlösung eine halbe Stunde lang gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 10 ml 30%iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und dann eingedampft.

Ausbeute: 89%

Schmelzpunkt: 126–127 °C (Aceton/Äther)

Die Verbindung zeigt mit dem gemäss Beispiel 1 hergestellten Produkt keine Schmelzpunktdepression. Die Spektraldaten stimmen mit den in Beispiel 1 überein.

Beispiel 23

1-(Hydroxymethyl)-4-phenyl-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

1,47 g (5 mMol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-diäthoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 0,84 g (5,5 mMol) Benzaldehyd-dimethylacetal werden in 50 ml Äthanol gekocht. Der Ringschluss wird durch Zusatz eines Tropfens äthanolischer Salzsäure oder Essigsäure katalysiert. Nach Beendigung der Reaktion (4–6 Stunden) wird das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene blassgelbe Öl durch Verreiben mit Äther kristallisiert.

Schmelzpunkt: 93–96 °C

Die Verbindung zeigt mit dem Produkt gemäss Beispiel 6 keine Schmelzpunktdepression.

Beispiel 24

1-(Hydroxymethyl)-4-phenyl-9,10-diäthoxy-1,6,7,11b-tetra-

8

hydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

Die Verbindung wird unter Verwendung von 5,5 mMol Benzaldehyd-diacetat gemäss Beispiel 22 hergestellt.

Ausbeute: 47%

5 Schmelzpunkt: 93–95 °C

Das Produkt zeigt mit den gemäss den Beispielen 6 und 23 hergestellten Verbindungen keine Schmelzpunktdepression.

Beispiel 25

10 1-(Benzoyloxymethyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

4,08 g (0,01 Mol) 1-[1'-(Benzoyloxymethyl)-1'-(hydroxymethyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden in 30 ml 36%iger wässriger Formaldehydlösung bei

15 Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Äther kristallisiert.

Ausbeute: 82%

Schmelzpunkt: 142–143 °C (Diisopropyläther/Äthanol)

20 Analyse für $C_{18}H_{29}NO_5$ ($M = 459,52$)

Berechnet, %: C 73,18 H 6,36 N 3,05

gefunden, % C 73,00 H 6,23 N 2,68

Beispiel 26

25 1-(Benzoyloxymethyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

2,79 g (0,01 Mol) 1-(Hydroxymethyl)-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin werden zusammen mit 1,69 g (0,012 Mol) Benzoylchlorid in

30 30 ml wasserfreiem Pyridin 3 Stunden lang gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 g Eis gegossen und das kristallin ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus einem Gemisch von Diisopropyläther und Äthanol umkristallisiert.

35 Ausbeute: 55%

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten der Verbindung stimmen mit den Daten der gemäss Beispiel 25 hergestellten Verbindung überein.

Beispiel 27

40 1-(Hydroxymethyl)-4-methyl-9,10-dimethoxy-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino[4,3-a]isochinolin

2,67 g (0,01 Mol) 1-[bis(Hydroxymethyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden in 30 ml

45 Äthanol gelöst und mit 0,015 Mol Acetaldehyd eine Stunde lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 140–141 °C

50 Analyse für $C_{16}H_{23}NO_4$ ($M = 293,35$)

berechnet, %: C 65,50 H 7,90 N 4,78

gefunden, %: C 65,42 H 7,86 N 4,90