



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

76799

C (45) Patenti on myönnetty
Toteutus on myönnetty 10.10.1983

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04, 205:00, 221:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

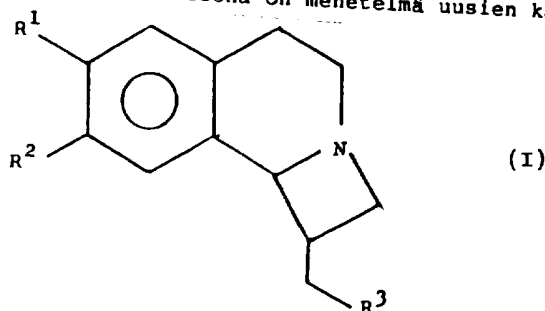
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	844188
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	25.10.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	25.10.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.04.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	25.10.83
Unkari-Ungern(HU) 3655/83 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21 Gyömrői ut., Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Gabor Bernath, Szeged, Jenő Kobor, Szeged, Alajos Kalman, Budapest, Pal Sohar, Budapest, Ferenc Fülöp, Szeged, Elemer Ezer, Budapest, György Hajos, Budapest, Eva Palosi, Budapest, Laszlo Denes, Budapest, Laszlo Szporny, Budapest, Unkari-Unger(HU)
- (74) Seppo Laine Ky
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(substituoitu metyyli)-7,8-disubstituoitu-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto/2,1-a/-isokinoliini-johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart 1-(substituerad metyl)-7,8-disubstituerad-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto/2,1-a/isokinolin-derivat

(57) Tiivistelmä:

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan (I)



mukaisten 2H-atseto[2,1-a]-isokinoliinijohdannaisten sekä niiden happoadditio-, metalli- ja kvaternäärysten suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R¹ ja R² merkitsevät hydroksyyliä tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,

R³ merkitsee hydroksyyliä, halogeenia tai -O-C-R⁴-

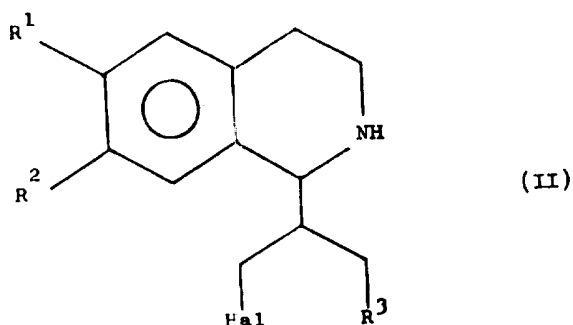


ryhmää, jossa

X on happi tai rikki,

R⁴ on valinnaisesti substituoitu fenyyli.

Keksinnön mukaisesti uudet yhdisteet valmistetaan syklisoi-
malla vastaavat kaavan (II) mukaiset yhdisteet,



jossa kaavassa

R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä ja
Hal merkitsee halogeenia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, etenkin niillä on analgeettinen ja antipyreettinen vaikutus.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya 2H-azeto[2,1-a]-isokinolinderivat med formel (I),

vari

R^1 ja R^2 betecknar hydroxyl eller alkoxi med 1 - 6 kolatomer och

R^3 avser hydroxyl, halogen eller $-O-C-R^4$ -grupp



vari

X är syre eller svavel och

R^4 är en valbart substituerad fenyl,

samt syraadditions-, metall- och kvaternära salt därav.

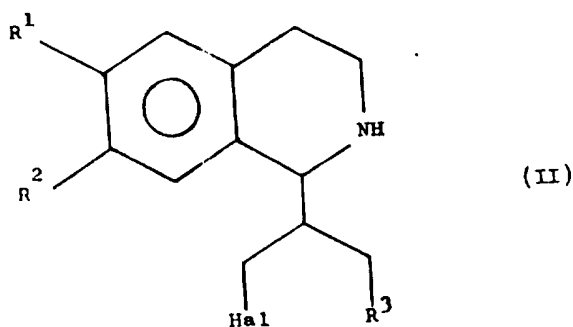
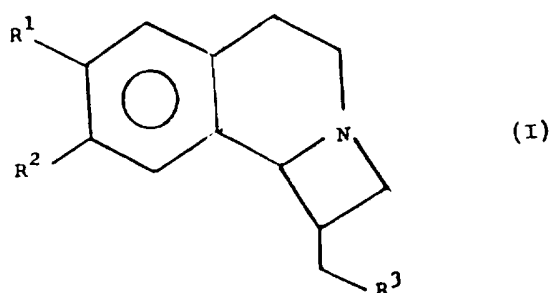
Enligt uppfinningen framställs de nya föreningarna genom cyklisering av motsvarande föreningar med formel (II),

vari

R^1 , R^2 ja R^3 betecknar samma som ovan och

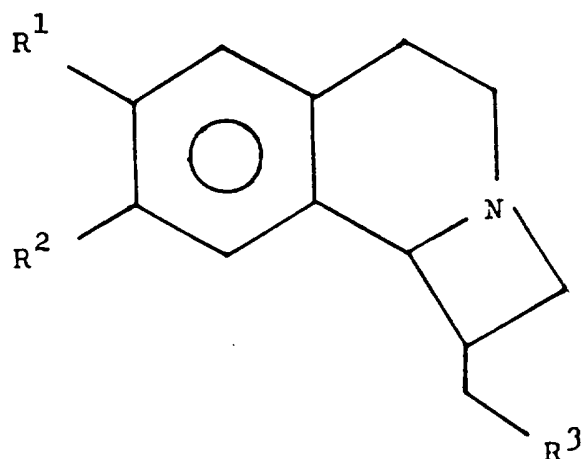
Hal betecknar halogen.

Föreningarna med formel (I) är farmaceutiskt aktiva, framförallt uppvisar de analgetisk och antipyretisk verkan.



Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(substituoitu metyyli)-7,8-disubstituoitu-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1a]isokinoliini-johdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan (I)



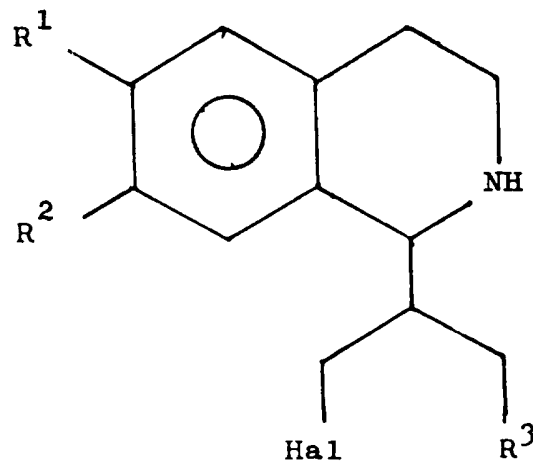
(I)

mukaisten, terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(substituoitu metyyli)-7,8-disubstituoitu-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1a]isokinoliini-johdannaisten sekä niiden happoadditio-, metalli- ja kvaternäärysten suolojen valmistus, jossa kaavassa

R^1 ja R^2 merkitsevät hydroksyyliä tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,

R^3 merkitsee hydroksyyliä, halogeenia tai bentsoyylioksia.

Keksinnön mukaan saadaan siten aikaan menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden (R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä) ja niiden suolojen valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (II)



(II)

jossa kaavassa

R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä ja

Hal merkitsee halogeenia,

tai sen happoadditiosuola alkalisessa tai neutraalissa väliaineessa, ja haluttaessa

muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R³ edustaa bentsoyylioksia ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä, happaman hydrolyysin avulla vastaavaksi yleiskaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R³ edustaa hydroksyyliä, ja

haluttaessa saatetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R³ edustaa hydroksyyliä ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan asylointiaineen kanssa sellaisen vastaavan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R³ on bentsoyylioksi, ja

haluttaessa saatetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R³ on halogeeni ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan alkalimetallihydroksidin kanssa sellaisen vastaavan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa R³ on hydroksyyli, ja

haluttaessa muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste sen suolaksi tai vapautetaan saadusta suolasta vastaava vapaa yleiskaavan (I) mukainen emäs.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat biologisesti aktiivisia, etenkin niillä on antipyreettinen, analgeettinen, vatsahapon eritystä estävä ja antiallerginen aktiivisuus.

Käsitettä "1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkoksi" ryhmän R¹ ja R² määritelmässä käytetään viittaamaan suoraketjuisiin tai

haarautuneisiin alkoksiryhmiin, esim. metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, isopropoksi-, n-butoksi-, isobutoksi-, sek.-butoksi, tert.-butoksi, n-pentoksi-, isopentoksi-, n-heksyylioksi-, isoheksyylioksi-, jne. ryhmiin.

Kaavan (II) mukaiset lähtöyhdisteet ovat uusia. Niiden valmistus on esitetty rinnakkaisessa HU-patenttihakemuksessamme 3653/83. Mieluummin ensimmäisessä vaiheessa valmistetaan analogisia yhdisteitä, joissa R³ on hydroksyyli ja jotka sisältävät hydroksyylin tähteen Hal sijasta, saattamalla vastaavat 1-metyyli-3,4-dihydroisokinoliini- tai 1-(β -hydroksietyyli)-3,4-dihydroisokinoliini-johdannaiset reagoimaan formaldehydin tai sen hydraatti- tai trimeerisen johdannaisen kanssa alkalisisä väliaineessa ja hydraamalla tämän jälkeen. Saaduissa yhdisteissä toinen hydroksyyli-ryhmistä voidaan sitten korvata halogeeniatomilla ja toinen jollakin tähteen R³ määritelmässä esitetyllä ryhmällä tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden syklistointi suoritetaan mieluummin inertissä orgaanisessa liuottimessa, mieluummin alifaattisessa, 1 - 6 hiiliatomia sisältävässä alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, ketonissa, esim. asetonissa tai aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä. Jos kaavan (II) mukaisia yhdisteitä käytetään niiden happoadditiosuolojen muodossa, väliaine tulisi pitää alkalisisä liisäämällä sopivaa emästä. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää esimerkiksi alkalimetallihydroksidia, esim. natriumhydroksidia. Reaktioseokseen lisätty emäs vapauttaa vapaan kaavan (II) mukaisen emäksen sen happoadditiosuolasta ja toimii katalysaattorina syklistointireaktiossa. Näissä olosuhteissa syklistointi tapahtuu suunnilleen huoneenlämpötilassa, mutta hieman korotetut lämpötilat nopeuttavat reaktiota. Jos reaktiossa käytetään lähtöaineena kaavan (II) mukaista vapaata emästä, syklistointi tapahtuu korotetussa lämpötilassa, mieluummin suunnilleen reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Reaktioaika ja -lämpötila ovat muiden reaktio-olosuhteiden, esim. reagenssien ja käytetyn väliaineen funktioita.

2H-atseto(2,1-a)isokinoliini-johdannaisia, jotka on substituoitu 1-asemassa fenyyylimetyyli-ryhmällä, kuvataan C.A.S:n rekisterinumeroilla 51452-45-0 ja 51517-68-1.

Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa haluttaessa niiden happoadditiosuoloiksi saattamalla ne reagoimaan hapon kanssa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Parhaimpina pidettyjä happoja ovat farmaseuttisesti sopivat hapot. Samoin kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa vastaaviksi kvaternääriseksi suoloiksi tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla kvaternoinnimenetelmillä.

Suolanmuodostus voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alifaattisessa C₁-6-alkoholissa siten, että raseeminen tai optisesti aktiivinen kaavan (I) mukainen yhdiste liuotetaan liuottimeen ja valittu happo tai sen liuos, joka on muodostettu saman liuottimen kanssa, lisätään ensimmäiseen liuokseen, kunnes siitä tulee hieman hapan. Tämän jälkeen happoadditiosuola eroaa ja se voidaan poistaa reaktioseoksesta esim. suodattamalla.

Haluttaessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden suolat voidaan puhdistaa edelleen esimerkiksi uudelleenkiteyttämisen avulla. Tähän tarkoitukseen sopivat liuottimet valitaan kiteyttävien aineiden liukenevuus- ja kiteytymisominaisuuksien mukaan.

Haluttaessa suolan muodossa saadut kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan vapauttaa niiden suoloista sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä ryhmät R¹ ja/tai R² ja/tai R³ voidaan muuntaa toisiksi ryhmiksi tähteiden R¹, R² ja vastaavasti R³ määritelmän puitteissa. Esimerkiksi kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R¹ ja/tai R² on hydroksyyli, voidaan muuntaa vastaaviksi alkoksyyhdisteiksi tavanomaisilla eetteröintimenetelmillä. Metylointi suoritetaan mieluummin diatsometaanilla tai dimetyylisulfaatilla, kun taas kor-

keampia alkyyliryhmiä sisältävät eetterit voidaan valmistaa esimerkiksi alkyylijodidien kanssa. Samoin alkoksiryhmiä, kuten yllä mainittuja substituentteja sisältävät yhdisteet voidaan muuntaa vastaaviksi hydroksi-johdannaisiksi tavanomaisilla menetelmillä, esim. kuumentamalla niitä vetyjodidin kanssa tai vedettömän alumiinikloridin läsnäollessa. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on hydroksyyli, voidaan valmistaa myös vastaavien halogeeni-johdannaisten kautta, kun taas bentsoyyliryhmä voidaan valmistaa myös tämän jälkeen käyttämällä mitä tahansa tämän ryhmän liittämiseen sopivaa asylointiainetta. Sopivia asylointiaineita ovat bentsoehapon happohalidit ja -anhydridit, sopivimmin bentsoylihappokloridi.

Kuten yllä mainittiin, kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, etenkin niillä on arvokas analgeettinen vaikutus.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on myös kuumetta vastustava vaikutus. Niiden avulla päästään tällöin samaan vaikutukseen kuin tavanomaisilla aineilla (esim. salisyylihapon johdannaisilla) selvästi pienemmällä annostuksella. Lisäksi, kuten yllä mainittiin, on kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä pienissä annoksissa analgeettinen vaikutus, mitä tavanomaisilla antifebriileillä ei ole.

Erityisen edulliseksi on osoittautunut 1-(kloorimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1a]isokinoliini-vetyjodidi.

Farmakologisia testejä varten käytettiin koiras- ja naaraspuolisia CFLP (LATI)-hiiriä, jotka painoivat 18 - 22 g ja koiraspuolisia Han. Wistar (LATI)-rottia, jotka painoivat 160 - 180 g. Testiaineet annettiin oraalisesti, 30 mg/kg:n annoksina suspension muodossa, joka sisälsi 5% Tween 80:ä, tuntia ennen testejä.

Testimenetelmät

1. Maksimaalinen sähköshokki (hiiret)

Shokki annettiin sarveiskalvoelektrodilla (20 mA, 0,2 sek., HSE-Schockgerät, tyyppi 207). Eläimien, joilla ei esiintynyt toonista, ekstensorista spasmia sähköshokin tuloksena, katsotaan olevan suojattuja (ks. Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)).

2. Metratsoli-spasmi (hiiret)

Esikäsittelyn jälkeen eläimille annettiin 125 mg/kg penty-leenitetrasolia subkutaanisesti. Eläimien, joilla ei esiintynyt a) kloonista, b) toonista ekstensorista spasmia ja jotka jäivät eloon kokeessa, katsottiin olevan suojattuja. Tarkkailuaika: yksi tunti (Everett L.M. ja Richards R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)).

3. Tetrabenatsiini-katalepsian esto

Testi suoritettiin koiraspuolisilla rotilla, jotka painoivat 160 - 180 g. Testiaineet annettiin intraperitoneaalisesti 30 mg/kg:n annoksena tuntia ennen tetrabenatsiinin antamista. Eläimien, jotka, jos niiden etukäpälät sijoitettiin 7 cm korkean pilarin päälle, eivät korjanneet eriskummallista asentoaan 30 sekunnin kuluessa, katsottiin olevan kataleptisiä (Delay J. ja Denicker P.: Compt. Rend. Congr. Med. Alenistens Neurologists 19, 497 (Luxemb.)).

4. Analgeettinen aktiivisuus (hiiret)

Tunti esikäsittelyn jälkeen hiirille annettiin 0,4 ml 0,6%:sta etikkahappoliuosta intraperitoneaalisesti kipustimulantiksi. Writhing-syndrooman lukumäärä rekisteröitiin 30 minuutin ajan. Testiyhdisteillä suoritettun käsittelyn tuloksena havaitut muutokset suhteutettiin kontrolliryhmän Writhing-syndrooman lukumäärän keskiarvoon ja erotus esitettiin prosentteina (Koster R. et al.: Exp. Ther. 72:74 (1941)).

5. Antipyreettinen aktiivisuus (rotat)

Hypertermia aiheutettiin rotilla Brewerin hiivan suspensiolla (0,5% Brewerin hiivaa, 1% arabikumia 0,3 ml:n tilavuudessa, s.c.). Eläimet käsiteltiin testiaineilla 4 tuntia myöhemmin ja eläinten henkitorven lämpötila rekisteröitiin ELAB-lämpömitarilla (tyyppi TE-3) 4 tunnin ajan. Antipyreettinen aktiivisuus ilmaistaan eläinten prosenttimääränä, joilla oli vähintään yksi aste alhaisempi lämpötila kuin liuottimella käsitellyn kontrolliryhmän keskimäärällä (Nimegeers C.J.E. et al.: *Arzneimittel Forsch.* 25:15/9 (1975)).

Farmakologiset tulokset on esitetty taulukossa 1.

Yhdiste A = 1-(kloorimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrojodidi

Yhdiste B = 1-(kloorimetyyli)-7,8-dietoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridi

Taulukko I

Aine	Antispasmiaktiivisuus	Anti-	Analgeet-	Anti-
	maks.sähkö-	metratsoli	tiinen ak-	pyreet-
	shokki	a b	benat-	tinen
			siini-	aktii-
			aktiivisuus	visuus
			(%)	(%)
Yhdiste A	-	- 20,0	- 30,0	75,0 ^x
Yhdiste B	20,0	- 24,0	- 20,0	30,0
Na-salisy-	-	- 20,0	- 113,0 ^x	110,0 ^x
laatti				

- = tehoton

x = ED₅₀ (mg/kg p.o.)

Tulokset osoittavat, että testiyhdisteiden analgeettinen aktiivisuus on parempi kuin Na-salisylaatin. Viimeksi mainittu on tehoton, kun sitä annetaan 30 mg:n annoksena kg kohti, kun taas yllä oleva testiyhdiste A vähentää etikkahapolla aiheutetun Writhing-syndrooman esiintymistä noin 30%:lla vastaavassa annoksessa. Lisäksi yhdiste A on puolitoista kertaa tehokkaampi antipyreettinen aine kuin Na-salisylaatti.

Yleiskaavan (I) mukaiset uudet yhdisteet tai niiden farmaseuttisesti sopivat happoadditiosuolat voidaan valmistaa farmaseuttisiksi valmisteiksi sinänsä tunnetuilla tavoilla.

Keksintöä havainnollistetaan yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

1-(kloorimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-alisokinoliinihydrojodidin valmistus

5,1 g (0,015 moolia) 1-[bis(kloorimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia sus-

pendoidaan 24 ml:aan asetonia. 6,0 ml metanolia, joka sisältää 10% (0,015 moolia) natriumhydroksidia, lisätään suspensioon, minkä jälkeen liuos suodatetaan 5 minuutin kuluttua. 2,3 g (0,0153 moolia) natriumjodidia lisätään suodokseen, jonka annetaan seistä kaksi päivää ja erottuneet kiteet suodatetaan pois lasisuodattimella. Asetonin ja eetterin seoksesta suoritettu kiteytys tuottaa aiotun yhdisteen vaalean beigen väristen kiteiden muodossa, joiden sulamispiste on 202 - 205°C.
Saanto: 4,6 g (78%).

Analyysi yhdisteelle $C_{14}H_{19}ClINO_4$ (395,67):
laskettu: C 42,50%, H 4,84%, N 3,54%;
löydetty: C 43,07%, H 4,93%, N 3,41%.

Esimerkki 2

1-(bentsoyylioksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (4,26 g) 1-[1'-kloorimetyyli-1''-(bentsoyylioksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia suspendoidaan 20 ml:aan absoluuttista asetonia ja suspensioon lisätään hieman kuumentaa 5 ml metanolia, joka sisältää 0,01 moolia natriumhydroksidia. Saostunut natriumkloridi suodatetaan pois kokoontaitettavan suodattimen (folding filter) läpi, minkä jälkeen liuosta keitetään 10 tuntia. Annetaan seistä 2 päivää +4°C:ssa, minkä jälkeen tuote suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen etanolin ja eetterin seoksesta.
Sulamispiste: 2,4°C (61,5%).

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{24}ClNO_4$ (389,87):
laskettu: C 64,69%, H 6,20%, N 3,59%, Cl 9,09%;
löydetty: C 63,96%, H 6,49%, N 4,19%, Cl 9,50.

Esimerkki 3

1-(hydroksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (3,22 g) 1-(bentsoyylioksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridia keitetään 2 tuntia seoksessa, jossa on 50 ml 5%:sta kloorivetyhappoliuosta ja 20 ml etanolia. Seos haihdutetaan ja haihdutusjäännös trituroidaan eetterin kanssa, jolloin saadaan aiottu yhdiste, jonka sulamispiste (etanolista suoritettuna uudelleenkiteyttämisen jälkeen) on 219 - 221°C (haj.).

Saanto 61%.

Analyysi yhdisteelle $C_{14}H_{20}ClNO_3$ (285,76):

laskettu: C 58,85%, H 7,05%, N 4,90%, Cl 12,41%;

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

Esimerkki 4

1-(hydroksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridin valmistus

Saattamalla 0,01 moolia (3,22 g) 1-[1'-kloorimetyyli]-1''-(hydroksimetyyli)-metyyli-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia reagoimaan natriumhydroksidin kanssa esimerkin 2 mukaisesti saadaan aiottu yhdiste 73%:n saannolla.

Sulamispiste 220 - 222°C.

Tuotteen spektriarvot ovat identtisiä esimerkissä 3 valmistetun yhdisteen arvojen kanssa.

Esimerkki 5

1-(bentsoyylioksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridin valmistus

0,01 moolia (1,85 g) 1-(hydroksimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridia asyloidaan bentsoyylikloridilla Schotten-Baumann-asylointimenetelmän mukaisesti.

Saanto: 69%.

Sulamispiste: 170 - 172°C.

Tuotteen spektriarvot ovat identtisiä esimerkin 2 mukaisen tuotteen arvojen kanssa.

Esimerkki 6

1-(kloorimetyyli)-7,8-dietoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinihydrokloridin valmistus

Noudattamalla esimerkissä 2 esitettyä menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineena 1-[bis(kloorimetyyli)-6,7-dietoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia saadaan aiottu yhdiste, jonka sulamispiste on 130 - 131°C (etanoli/eetteri).

Saanto: 75%.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{23}Cl_2NO_2$ (332,27):
laskettu: C 57,84%, H 6,98%, N 4,22%;
löydetty: C 57,52%, H 7,38%, N 4,35%.

Esimerkki 7

1-(kloorimetyyli)-7,8-dietoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1-a]isokinoliinin valmistus

0,01 moolia (3,69 g) 1-[bis(kloorimetyyli)-metyyli]-6,7-dietoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinihydrokloridia suspendoidaan 50 ml:aan absoluuttista bentseeniä ja 5 ml trietyy-

liamiinia lisätään suspensioon. Annetaan seistä 2 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan kolmella 50 ml:n annoksella eetteriä. Eetteriuute kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan aiottu yhdiste kiteisenä jäännöksenä. Eetteristä suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen tuote sulaa 91 - 93°C:ssa.

Saanto: 79%.

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{22}ClNO_2$:

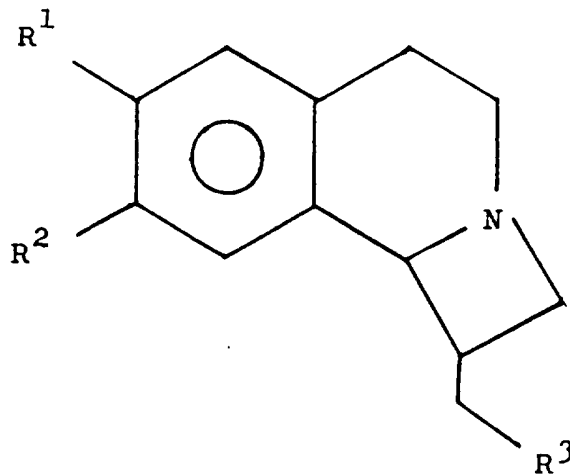
laskettu: C 63,96%, H 7,49%, N 4,73%;

löydetty: C 64,98%, H 7,73%, N 4,61%.

Vastaavan hydrokloridin sulamispiste: 129 - 130°C. Suola ei tuota mitään sulamispisteen laskua, kun se sekoitetaan esi-merkin 6 mukaisen tuotteen kanssa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleiskaavan (I)

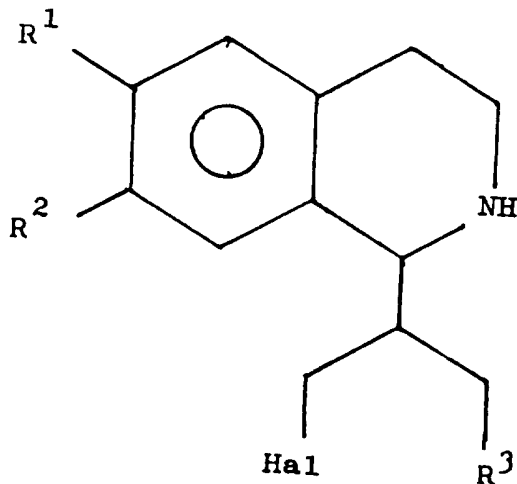


(I)

mukaisen, terapeuttisesti käyttökelpoisen 1-(substituoitu metyyli)-7,8-disubstituoitu-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto-[2,1a]lisokinoliini-johdannaisen ja sen happoadditio-, metalli- ja kvaternääristen suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R^1 ja R^2 merkitsevät hydroksyyliä tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,

R^3 on hydroksyyli, halogeeni tai bentsoyylioksi, tunnettu siitä, että syklisoidaan kaavan (II)



(II)

mukainen yhdiste tai sen happoadditiosuola, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä ja

Hal merkitsee halogeenia,

alkalisessa tai neutraalissa väliaineessa, ja

haluttaessa muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^3 edustaa bentsoyylioksia ja R^1 ja R^2

merkitsevät samaa kuin yllä, happaman hydrolyysin avulla vastaavaksi yleiskaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^3

edustaa hydroksyyliä, ja

haluttaessa saatetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste,

jossa kaavassa R^3 edustaa hydroksyyliä ja R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan asylointiaineen kanssa

sellaisen vastaavan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on bentsoyylioksi, ja

haluttaessa saatetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^3 on halogeeni ja R^1 ja R^2 merkitsevät

samaa kuin yllä, reagoimaan alkalimetallihydroksidin kanssa sellaisen vastaavan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen val-

mistamiseksi, jossa kaavassa R^3 on hydroksyyli, ja

haluttaessa muunnetaan saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste sen suolaksi tai vapautetaan saadusta suolasta vastaava

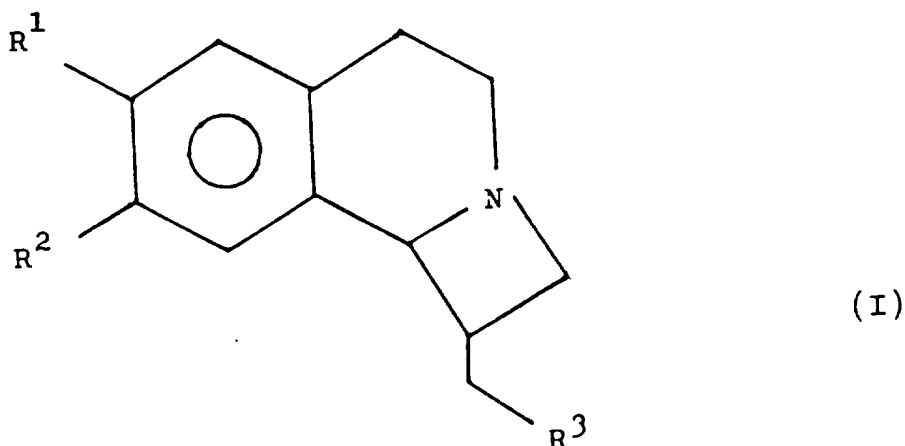
vapaa yleiskaavan (I) mukainen emäs.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-(kloorimetyyli)-7,8-dimetoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1a]isokinoliini tai sen vetyjodidi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-(kloorimetyyli)-7,8-dietoksi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-atseto[2,1a]isokinoliini tai sen vetykloridi.

Patentkrav:

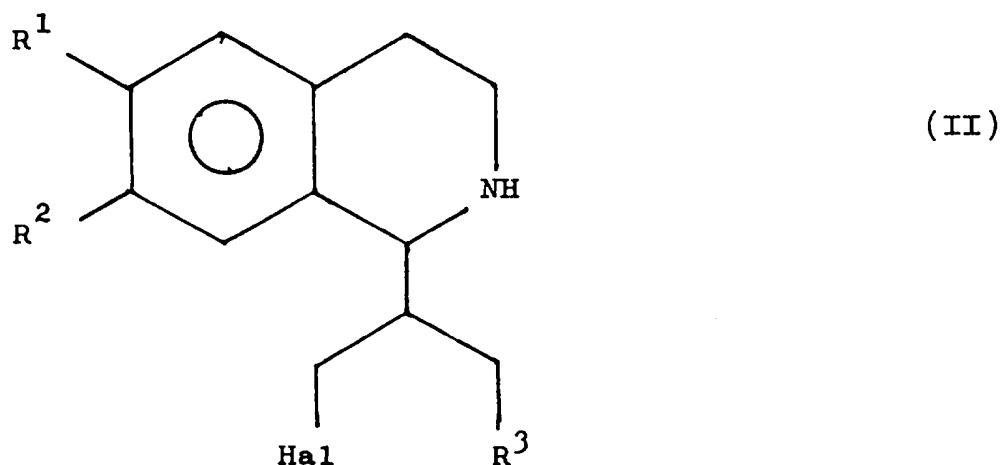
1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart 1-(substituerad metyl)-7,8-disubstituerad-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1a]isokinolin-derivat med den allmänna formeln (I)



vari

R¹ och R² representerar hydroxyl eller alkoxi med från 1 till 6 kolatomer,

R³ är hydroxyl, halogen eller bensoyloxi, och syraadditions-, metall- och kvaternära salter därav, k ä n n e t e c k n a t av att man cykliserar en förening med den allmänna formeln (II)



vari

R¹, R² och R³ har ovan angivna betydelse, och Hal är halogen,

eller ett syraadditionssalt därav, i ett alkaliskt eller neutralt medium och, om så önskas, omvandlar man en erhållen förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 representerar bensoyloxi och R^1 och R^2 har ovan angivna betydelse, till en motsvarande förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 representerar hydroxyl, genom sur hydrolys och, om så önskas, omsätter man en erhållen förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 representerar hydroxyl och R^1 och R^2 har ovan angivna betydelse, med ett acyleringsmedel för att framställa motsvarande förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 är bensoyloxi och, om så önskas, omsätter man en erhållen förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 är halogen och R^1 och R^2 har ovan angivna betydelse, med en alkalimetallhydroxid för att framställa en förening med den allmänna formeln (I), vari R^3 är hydroxyl och, om så önskas, omvandlar man en förening med den allmänna formeln (I) till ett salt därav eller frisätter ur det erhållna saltet den motsvarande fria basen med den allmänna formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(klormetyl)-7,8-dimetoxi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1a]isokinolin eller dess vätejodid.
3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(klormetyl)-7,8-dietoxi-1,4,5,9b-tetrahydro-2H-azeto[2,1a]isokinolin eller dess väteklorid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—