POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

51105

Patent dodatkowy do patentu _____

Zgłoszono: 21. VIII. 1962 (P 99 528)

Pierwszeństwo: 30. VIII. 1961 Węgry

Opublikowano: 14. IV. 1966

Kl. 12 p, 1/20

MKP C 07 d 35/10

UKD

BIBLIOTEKA Urzędu Patentowego Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: inż. Zoltan Meszaros, inż. dr Peter Szentmiklosi, Iren Czibula

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer — es Vegyeszeti Termékek Gyára RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej czteroetoksybenzylideno-czterowodoroizochinoliny

1

Stwierdzono. że dotychczas nieznana pochodna czteroetoksy-benzylideno -czterowodoroizochinoliny o wzorze 1, mają cenne właściwości farmakologiczne, inne od właściwości podobnych znanych związków. Wiadomo, że związki zawierające pierścień izochinolinowy wykazują działanie spazmolityczne.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku posiada znacznie silniejsze działanie spazmolityczne, przy czym może być stosowany jako środek znieczulający, rozszerzający naczynia i obniżający ciśnienie krwi.

Sposobem według wynalazku związek o wzorze 1 wytwarza się przez kondensację związku o wzorze 2, w wyniku której następuje zamknięcie pierścienia, w obecności środka kondensującego wiążącego wodę, w temperaturze poniżej 100°C, korzystnie w kwaśnym środowisku. Tak otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w wolną zasadę lub w sól kwasu mineralnego, albo też kwasu organicznego, po czym otrzymany produkt przerabia w znany sposób na preparaty farmaceutyczne.

Jako środek kondensujący stosuje się np. tlenochlorek fosforu lub pięciotlenek fosforu. Reakcję prowadzi się korzystnie w organicznym rozpuszczalniku np. w benzenie lub chloroformie. Po skończonej kondensacji mieszaninę reakcyjną zakwasza się, po czym nadmiar środka kondensującego (np. tlenochlorku fosforu) rozkłada się przez dodanie wody, a rozpuszczalnik odpędza się. Związek otrzymuje się w tym przypadku w postaci soli kwasu

2

solnego, z której można go przeprowadzić ewentualnie w wolną zasadę lub w inne sole.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzić znanymi metodami, ewentualnie po zmieszaniu ze środkami dodatkowymi, w preparaty farmaceutyczne. Produkty te nadają się szczególnie do stosowania w kombinowanych preparatach farmaceutycznych, przy czym jako dalsze substancje czynne doprowadza się do nich związki działające znieczulająco lub uspakajająco albo związki, działające podobnie jak atropina, względnie środki o działaniu antyflogistycznym, spazmolitycznym choleretycznym i rozszerzającym naczynia.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku podane są w przykładach.

Przykład I. 104 g 3,4-dwuetoksyfenylo-acetylo-3,4-dwuetoksyfenylo-etyloamidu (temperatura topnienia: 108—109°C) w 250 ml benzenu ogrzewa się przez dwie godziny do wrzenia, w obecności 50 g tlenochlorku fosforu. Następnie odpędza się około 200-220 ml benzenu. Jasnożółtą, gęstą, ciekłą pozostałość zadaje się 300 ml 96%-owego alkoholu i 30 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się i doprowadza do lekkiego wrzenia. Część roztworu benzen-alkohol odpędza się, po czym gorący roztwór chłodzi się podczas mieszania. Produkt wydziela się w postaci błyszczących, jasnożółtych kryształów, które odsącza się, przemywa alkoholem i suszy w temperaturze 70—

80°C. Otrzymuje się 104—105 g chlorowodorku 6,7, 3', 4'-czteroetoksy-benzylideno-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny. Temperatura topnienia 206—208°C. Produkt można przekrystalizować z 2—3-krotnej objętości alkoholu, po czym otrzymuje się 96 g produktu o temperaturze topnienia 210—212°C.

Podobnie można również wytworzyć bromowodorek (temperatura topnienia 200-202°C). Jodowodorek można otrzymać z chlorowodorku lub borowodorku, w środowisku wodnym, przez dodanie jodku potasowego. (Temperatura topnienia 212—214°C).

Przez przereagowanie 6,7,3',4'-czteroetoksybenzylideno-1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny z odpowiednimi kwasami lub solami alkalicznymi tych kwasów można otrzymać na przykład następujące sole tego związku:

		Temperatura topnienia °C
Fluorowodorek	6,7.3',4'-czteroetoksybenzylideno - 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny	55—89
azotan	„	98—100
siarczan	„	173—174
fosforan	„	165—168
rodanek	„	115—160
octan	„	114—116
szczawian	„	160—161
winian	„	130—133
p-nitrofenylo-mleczan	„	91—99
o-fenoksy-benzoesan	„	112—116
dwubenzo-1,4-piranokarboksylan	„	116—119
dwumetoksy-fenylo-octan	„	106—110
dwuetoksy-fenylo-octan	„	73—78—85
p-chloro-fenylo-propionian	„	83—86
fenylo (hydroksymetylo)-octan	„	100—103
fenylohydroksyoctan	„	80—84—85
fenoksyoctan	„	113
dwumetoksybenzoesan	„	108—110
maleinian	„	140—141
etylobenzo-chinozylo octan	„	117—119
7-jodo-8-hydroksychinolinosulfonian 5	„	182—184

Sole można przekrystalizować w alkoholu.

Badanie farmakologiczne soli kwasu solnego dało następujące wyniki: Toksyczność DL_{50} = 19,0 mg/kg i. v. 95,0 mg/kg s. c. i powyżej 1000 mg/kg p. o. (u myszy). U narkotyzowanych kotów dawka 25 mg/kg podana do dwunastnicy wykazała silną depresję ciśnienia krwi (w tym samym doświadczeniu perparyna nawet w dawce 400 mg/kg nie dała żadnego działania; oznacza to, że resorpcja przez dwunastnicę jest znacznie lepsza aniżeli w przypadku perparyny). W roztworze „Tyrode" zaobserwowano na jelicie myszy, że spazmolityczne działanie substancji wynosi ED_{50} = 0,056 (w przypadku perparyny wartość ta wynosi 0,108 mg). W obecności surowicy krwi wartość ta wynosi ED_{50} = 0,250 mg (u perparyny 0,756 mg).

Przykład II. 104 g 3,4-dwuetoksy-fenylo-acetylo-3,4-dwuetoksy-fenylo-etylo-amid (temperatura topnienia: 108—109°C) ogrzewa się do wrzenia w 250 ml benzenu w ciągu dwóch godzin, w obecności 50 g tlenochlorku fosforu.

Mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie 300 ml wody i 300 ml stężonego kwasu solnego, po czym podczas mieszania odpędza się benzen. Produkt wytrąca się w postaci jasnożółtych kryształów, które odsącza się, przemywa i suszy w temperaturze 80—90°C. Otrzymuje się 110 g chlorowodorku 6,7,3',4'-czteroetoksy-benzylideno - 1,2,3,4-czterohydro-izochinoliny. Temperatura topnienia 202—206°C. Po przekrystalizowaniu z 2,5-krotnej objętości wody, otrzymuje się 103 g jasnożółtych kryształów. Temperatura topnienia: 211—212°C.

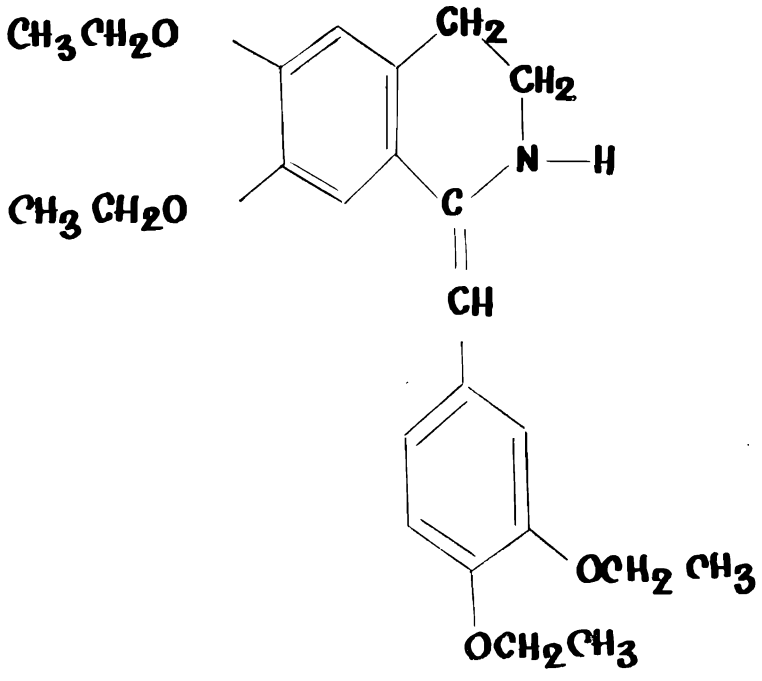
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych czteroetoksy - benzylideno - czterowodoroizochinoliny o wzorze 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, poddaje się kondensacji w obecności środka kondensującego wiążącego wodę, w temperaturze poniżej 100°C, korzystnie w kwaśnym środowisku, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w wolną zasadę albo w sól kwasu ogancznego lub nieorganicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący stosuje się tlenochlorek fosforu.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że do wytwarzania soli stosuje się takie kwasy jak chlorowcowodorowe, siarkowy, fosforowy, rodanowy, octowy, szczawiowy, winowy, mlekowy, benzoesowy, dwubenzo-1,4-piranokarboksylowy, dwualkoksyfenylooctowy, propionowy, hydroksyfenylooctowy, dwualkoksyoctowy, maleinowy lub 7-jodo-8-hydroksychinolinosulfonowy.

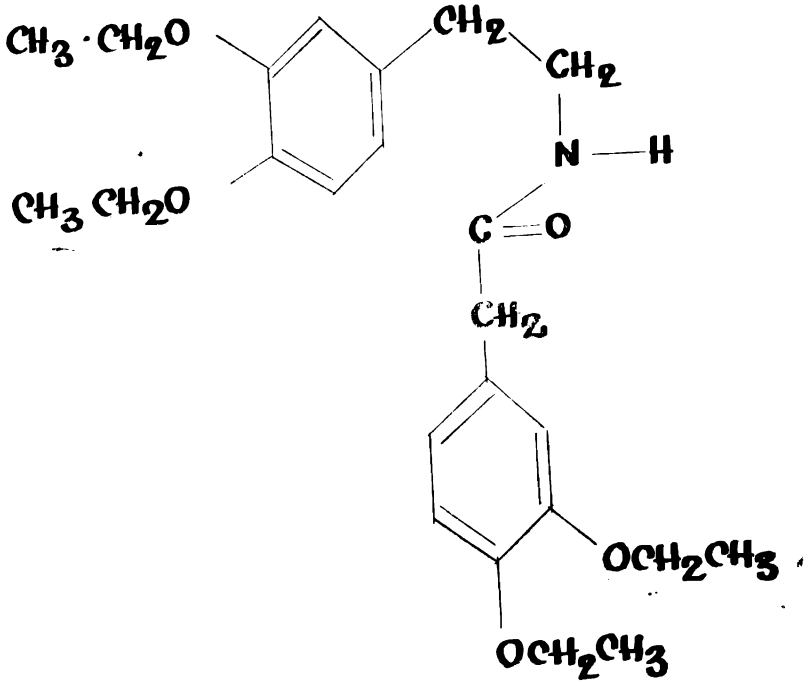
Dokonano jednej poprawki

Kl. 12 p, 1/20

MKP C 07 d



WZÓR 1



WZÓR 2