

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120580

Int. Cl. C 07 d 53/06 Kl. 12p-10/10

C 07 d 57/02

Patentsøknad nr. 159.442 Inngitt 23.VIII 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 9.XI 1970

Prioritet begjært fra: 24.VIII-64 USA,
nr. 391.732

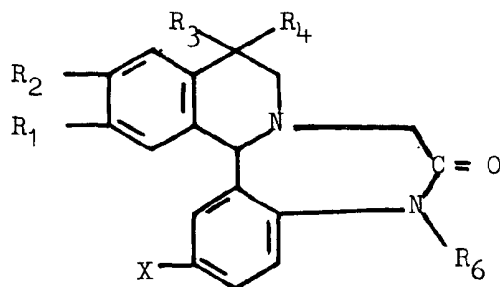
Sandoz A.G.,
Lichtstrasse 35, CH 4002 Basel, Sveits.

Oppfinner: Hans Ott, 3 Braidburn Way, Convent Station,
N.J., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk
aktive benzodiazepin-derivater.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling
av nye, terapeutisk aktive forbindelser med den alminnelige formel I



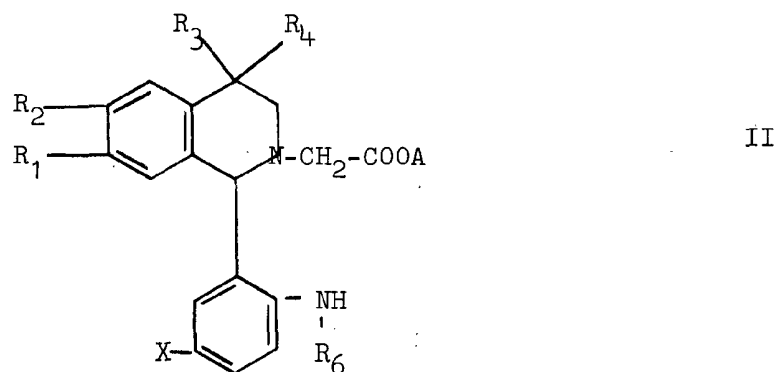
I

120580

hvor R_1 og R_2 hver betyr hydrogen eller metoksygruppen, R_3 og R_4 står hver for hydrogen eller metylgruppen, R_6 står for hydrogen eller en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer og X står for hydrogen, klor eller trifluormetylgruppen, eventuelt deres optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere former og/eller deres syreaddisjonssalter.

Forbindelsene med den alminnelige formel I har, når $R_3 = R_4 = H$ eller $R_3 = R_4 = CH_3$ i det minste et og når R_3 og R_4 ikke er like endog to asymmetriske karbonatomer. De ved fremgangsmåten i henhold til forbindelsen fremstillbare forbindelser med den alminnelige formel I kan oppdeles i sine optisk aktive enkelt-komponenter henholdsvis deres cis- henholdsvis trans-isomere former. De optisk aktive forbindelser med den alminnelige formel I henholdsvis de cis- henholdsvis trans-isomere former av forbindelsene med den alminnelige formel I kan dog også etter den lenger ute beskrevne fremgangsmåte fremstilles fra deres optisk aktive henholdsvis deres cis- henholdsvis trans-isomere mellomforbindelser.

I henhold til oppfinnelsen kan forbindelsene med den alminnelige formel I, eventuelt deres optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere former og/eller deres syreaddisjonssalter fremstilles ved at eventuelt optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel II



hvor $R_1 - R_4$, R_6 og X har den ovennevnte betydning og A står for hydrogen eller et lavere alkyl, underkastes en ringslutning, der ved erholdte racemiske forbindelser med den alminnelige formel I

oppdeles eventuelt i sine optisk aktive former henholdsvis erholdte blandinger av diastereomere forbindelser med den alminnelige formel I oppdeles eventuelt i sine cis- eller trans-isomere former og de således erholdte eventuelt optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel I overføres deretter eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

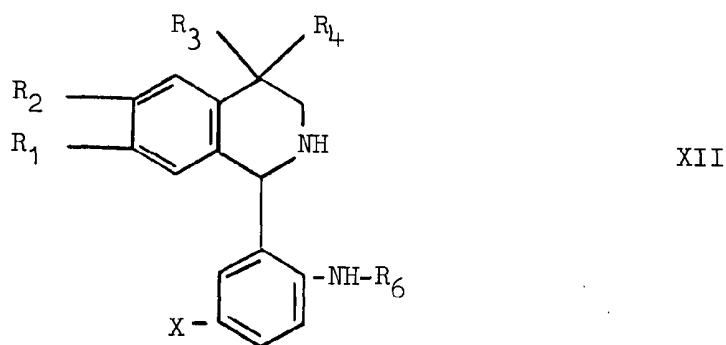
Ringslutningen av forbindelsene med den alminnelige formel II, hvori A står for lavere alkyl, gjennomføres fortrinnsvis ved oppvarming enten i nærvær av natrium- β -metoksyetanolat i β -metoksyetanol eller også i tert-butanol eller isoamylalkohol i løpet av 1 til 6 timer ved 100 - 130°C eller ved oppvarming i iseddik. Hvis det går ut fra forbindelser med den alminnelige formel II, hvori A står for hydrogen, gjennomføres ringslutningen ved oppvarming ved temperaturer mellom 120 og 200°C i 10 - 60 minutter.

De etter den ovennevnte fremgangsmåte fremstillbare, eventuelt optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel I kan deretter isoleres, f.eks. ved krystallisering fra et egnet organisk løsningsmiddel eller ved utfelling av basen som hydroklorid fra deres løsning i et organisk løsningsmiddel ved hjelp av gassformet hydrogenklorid og renses ved omkrystallisering. De fri baser erholdes fra deres salter, f.eks. ved alkalisering av deres vandige løsninger. De således erholdte, eventuelt optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel I kan deretter overføres i sine syreaddisjonssalter.

(De her beskrevne forbindelser med de alminnelige formler II og XII kan - i likhet med forbindelsene med den alminnelige formel I - opptre enten i racemisk form henholdsvis i form av blandinger av diastereomere forbindelser eller i optisk aktive henholdsvis i cis- henholdsvis trans-isomere former og tilsvarende anvendes for videre omsetning. For enkelthetsskyld sammenfattes dog disse forbindelser under det generelle begrep forbindelser med den alminnelige formel II og forbindelser med den alminnelige formel XII).

120580

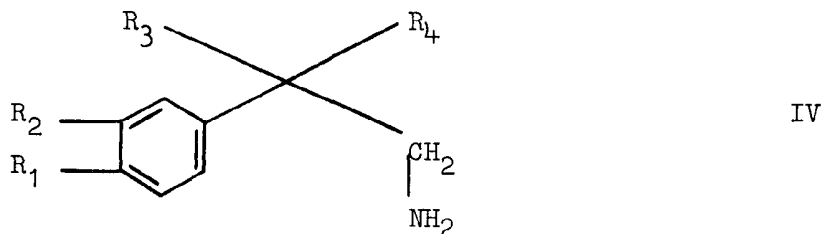
Forbindelsene med den alminnelige formel II hvori A står for lavere alkyl, kan fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel XII



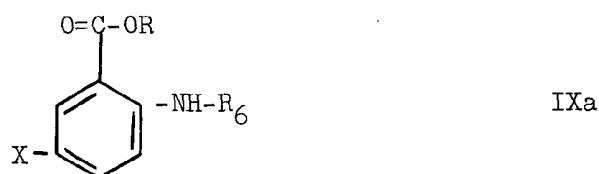
hvori $R_1 - R_4$, R_6 og X har den ovennevnte betydning, omsettes med en lavere klor- eller bromeddiksyrealkylester, fordelaktig i nærvær av et syrebindende middel (f.eks. koking av de to komponenter i en alkoholisk lösning av et trialkylamin i 1 - 2 timer). Ved hydrolyse av forbindelser med den alminnelige formel II, hvori A står for lavere alkyl, f.eks. ved oppvarming i en vandig eller vandig alkoholisk lösning av et alkalimetallhydroksyd, kommer man frem til forbindelser med den alminnelige formel II, hvori A står for hydrogen.

Forbindelsene med den alminnelige formel XII kan fremstilles på følgende måte:

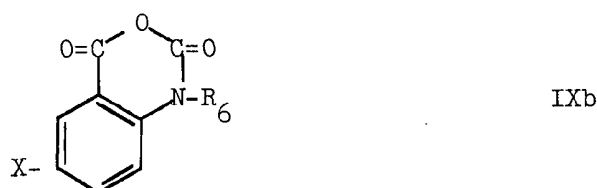
Man kondenserer et amin med den alminnelige formel IV



hvori $R_1 - R_4$ har den ovennevnte betydning, enten med en o-amino-benzosyreester med den alminnelige formel IXa,

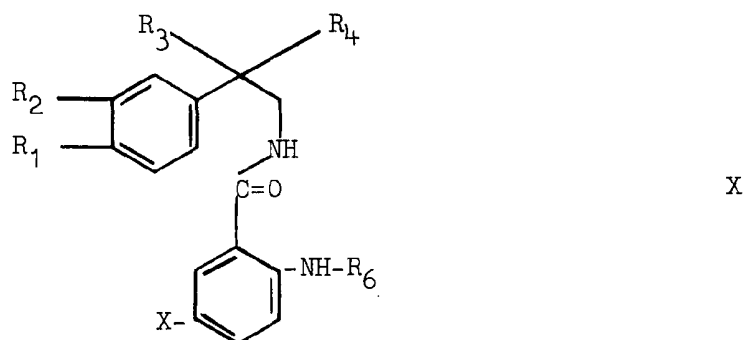


hvor R_6 og X har den ovennevnte betydning og R står for en alkylgruppe med 1 - 4 karbonatomer (f.eks. ved oppvarming av en ekvimolar blanding ved 150 - 200°C, fortrinnsvis i vakuum eller ved oppvarming i et inert organisk løsningsmiddel, som dioksan, toluen eller xylen, under tilbakelöp) eller med et isatosyreanhydrid med den alminnelige formel IXb



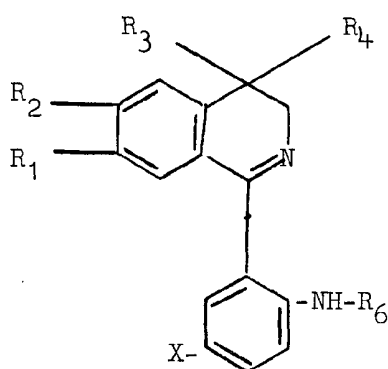
hvor R_6 og X har den ovennevnte betydning (omsetningen forløper allerede ved romtemperatur i et inert organisk løsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd, under karbondioksyduttvikling. Omsetningen kan gjøres fullstendig ved en kvarters oppvarming i vannbad).

De således erholdte o-amino-benzosyreamider med den alminnelige formel X



120580

hvor $R_1 - R_4$, R_6 og X har den ovennevnte betydning, underkastes f.eks. ved koking i xylen, i nærvær av fosforpentoksyd eller i fosforoksyklorid en ringslutning etter Bischler-Napieralski til forbindelser med den alminnelige formel XI

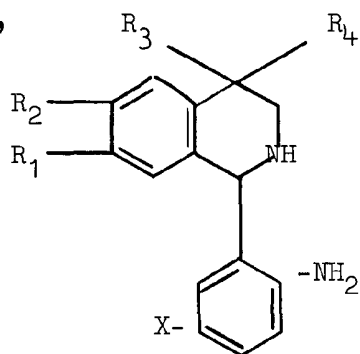


XI

hvor $R_1 - R_4$, R_6 og X har den ovennevnte betydning, idet den aromatiske aminogruppe på forhånd hensiktsmessig ved innføring av en tosyl-, benzensulfonyl-, mesyl- eller liknende beskyttelsesgrupper skal beskyttes. Disse beskyttelsesgrupper kan innføres ved en omsetning, som forløper analogt omsetningen etter Schotten-Baumann, og kan etter foretatt ringslutning på nytt avspaltes, hensiktsmessig ved hydrolyse, f.eks. ved 2 - 15 timers henstand i konsentrert svovelsyre ved romtemperatur. De således erholdte 3,4-dihydro-isokinoliner med den alminnelige formel XI reduseres fortrinnsvis ved hjelp av natriumborhydrid i kokende etanol i 1 - 3 timer eller også f.eks. ved katalyttisk hydrering i eddiksyre, i nærvær av en platina- eller nikkel-katalysator eller ved kjemisk reduksjon, f.eks. med sink, tinn eller jern i saltsyre, til de tilsvarende 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliner med den alminnelige formel XII.

120580

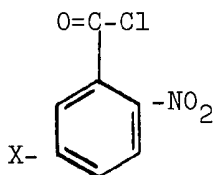
Tetrahydro-isokinolin-derivater med den alminnelige formel VIII (d.v.s. forbindelser med den alminnelige formel XII, hvori R_6 står for hydrogen),



VIII

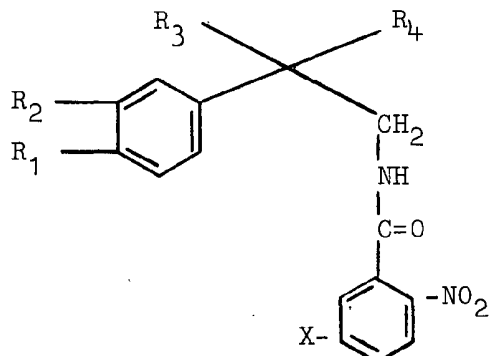
hvor $R_1 - R_4$ og X har den ovennevnte betydning, kan fremstilles ved hjelp av følgende fremgangsmåte:

De ved kondensasjon av et amin med den alminnelige formel IV med et o-nitro-benzoylchlorid med den alminnelige formel V



V

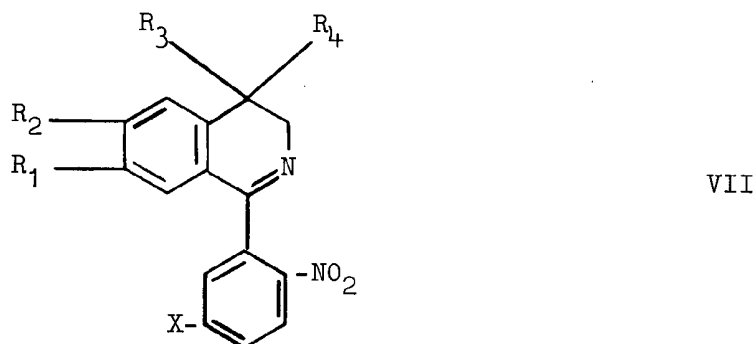
hvor X har den ovennevnte betydning, i et alkalisk reaksjonsmiddel, f.eks. i en løsning av natriumhydroksyd i vann/tetrahydrofuran eller i en løsning av natriumhydroksyd i vann/dioksan fremstilte forbindelser med den alminnelige formel VI



VI

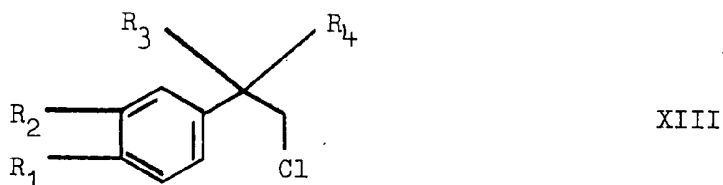
hvor $R_1 - R_4$ og X har den ovennevnte betydning, underkastes - som beskrevet ovenfor - en ringslutning etter Bischler-Napieralski

og de således beholdte 3,4-dihydro-isokinoliner med den alminnelige formel VII



hvor $R_1 - R_4$ og X har den ovennevnte betydning, reduseres fordelaktig ved hjelp av natriumborhydrid sammen med en palladiumkull-katalysator til 1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliner med den alminnelige formel VIII.

Forbindelsene med den alminnelige formel XII kan også fremstilles ved at forbindelser med den alminnelige formel XIII

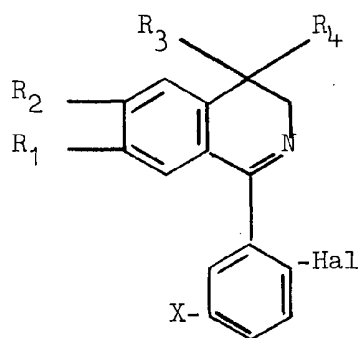


hvor $R_1 - R_4$ har den ovennevnte betydning, oppvarmes med forbindelser med den alminnelige formel XIV



hvor X har den ovennevnte betydning og Hal står for klor eller brom, i 2 - 6 timer under tilbakeløpskjøler, fortrinnsvis i nærvær av tinnklorid eller titantetraklorid til koking, idet et overskudd av forbindelser med den alminnelige formel XIII er fordelaktig, og således kommer man frem til forbindelser med den alminnelige formel XV

120580



XV

hvor $R_1 - R_4$, X og Hal har den ovennevnte betydning, hvilke deretter omsettes med forbindelser med den alminnelige formel XVI



XVI

hvor R_6 har den ovennevnte betydning, i 2 - 12 timer ved 50 - 60°C i nærvær av kopper-pulver og kopperklorid, idet forbindelser med den alminnelige formel XI dannes, hvilke - som ovenfor beskrevet - kan omsettes videre til forbindelser med den alminnelige formel XII.

De ved hjelp av de ovennevnte fremgangsmåter fremstillbare forbindelser med den alminnelige formel XII kan på kjent måte oppdeles i sine optisk aktive komponenter henholdsvis blandinger av diastereomere forbindelser med den alminnelige formel XII kan oppdeles i sine cis- eller trans-isomere former.

Ved hjelp av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser med den alminnelige formel I henholdsvis deres optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere former er ved romtemperatur krystalliserte substanser som ved hjelp av organiske eller uorganiske syrer kan overføres i sine syreaddisjonssalter. For dette kommer f.eks. som organiske syrer i betraktning fumar-syre, maursyre, eddiksyrer, sitronsyre, maleinsyre, vinsyre, metansulfonsyre eller salicylsyre og som uorganiske syrer kommer i betraktning saltsyre og svovelsyre.

De ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare for-

120580

bindelser med den alminnelige formel I henholdsvis deres optisk aktive henholdsvis cis- eller trans-isomere former og deres salter utmerker seg ved beroligende virkning på sentralnervesystemet. Virkningen på sentralnervesystemet manifesterer seg ved farmakologiske undersøkelser i en nedsettelse av bevegelsesaktiviteten i mus, en krampeløsende virkning, i en vekselvirkning med hekso-barbital henholdsvis ved amfetaminantagonisme og ved hemming av spinalreflekser. En del av forbindelsene viser også blodtrykks-senkende og betennelseshemmende virkning (se lenger nede).

Av de i eksemplene nevnte forbindelser viser alle, med unntagelse av 2-klor-12,13-dimetoksy-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on en beroligende virkning på sentralnervesystemet og kan derfor anvendes som sedativa, sovemidler, beroligende midler, angstfordrivere, muskelavspennere og antikonvulsiva.

2-klor-12,13-dimetoksy-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on utmerker seg ved særlig verdifulle antidepressive egenskaper og kan derfor finne anvendelse som antidepressivum.

De følgende forbindelser utmerker seg ved betennelseshemmende virkning, nemlig 5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, (-)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, 2-trifluor-metyl-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on og cis-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

En blodtrykksenkende virkning viser også forbindelsene 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, 5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on, 2-klor-5,10-trimetyl-

5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/7benzo/1,4/7diazepin-6-on og cis-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/7benzo/1,4/7diazepin-6-on.

Utover dette utmerker 2-trifluormetyl-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/7benzo/1,4/7diazepin-6-on seg ved analgetisk virkning.

Den daglig tilførte dose skal utgjøre 25 til 200 mg, og for (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/7benzo/1,4/7diazepin-6-on særlig 25 til 150 mg.

De nye forbindelser kan anvendes som legemiddel alene eller i tilsvarende legemiddelformer for oral eller parenteral tilførsel.

I den utstrekning de anvendte utgangsforbindelser med formeler IV, V, IXa, IXb, XIII og XIV er ukjent, kan de fremstilles på i og for seg kjent måte. Forbindelsen med formel XII hvori $R_1 - R_4$, R_6 og X står for hydrogen, er kjent fra J.Gen. Chem. (U.S.S.R.) 13, 491 - 6 (1943).

I de etterfølgende eksempler, som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten, er alle temperaturangivelser i °C og er korrigert.

120580

Eksempel 1: 5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d7-benzo/1,47
diazepin-6-on.

a) 1-(2-amino-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 2 g 1-(2-amino-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 3 g etylbromacetat, 1 g trietylamin i 10 cm³ etanol, oppvarmes i 2½ time til koking under tilbakesløp. Løsningen inndampes deretter til tørrhet, resten løses i 20 cm³ etanol og 10 cm³ 2N vandig natriumhydroksyd-løsning og den således erholdte løsning oppvarmes i 1 time ved 60°C. Etter tilsetning av 10 cm³ 2N saltsyre avdampes etylalkoholen i vakuum idet 1-(2-amino-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 100 - 130°C (uskarpt) utkrystalliseres.

b) 5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d7benzo/1,47-diazepin-6-on.

Det rå 1-(2-amino-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 30 min. ved 160°C. Den krystalline rest omkrystalliseres deretter fra etanol idet den i overskriften nevnte forbindelse erholdes.

Under anvendelse av den ovenfor beskrevne fremgangsmåte og tilsvarende utgangsf forbindelser kan 5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d7benzo/1,47diazepin-6-on med smeltepunkt 260 - 262°C fremstilles.

Eksempel 2: 2-klor-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d7
benzo/1,47diazepin-6-on.

a) N-(β-fenetyl)-2-nitro-5-klor-benzamid.

En løsning av 6 g 2-nitro-5-klor-benzoylchlorid i 6 cm³ dioksan tilsettes dråpevis under sterk røring i løpet av 30 min. en blanding av 3 g β-fenetylamin og 1 g natriumhydroksyd i 15 cm³ vann og 5 cm³ dioksan ved 35 - 40°C. Deretter røres ennå i 30 min. Ved tilsetning av mer vann krystalliserer den i overskriften nevnte forbindelse ut, hvilken omkrystalliseres fra etylacetat/dietyleter. Det således erholdte N-(β-fenetyl)-2-nitro-5-klor-benzamid krystal-

liserer i hvite prizmer med smeltepunkt $102 - 104^{\circ}\text{C}$.

b) 1-(2-nitro-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin.

Til den varme løsning av 1 g N-(β -fenetyl)-2-nitro-5-klor-benzamid i 5 cm^3 xylen tilsettes 2 g fosforpentoksyd og den dannede blanding oppvarmes i 5 timer til koking under tilbakelöp. Deretter avdampes det organiske løsningsmiddel i vakuum og den klebrige rest spaltes ved hjelp av isblandet vann. Det erholdte vandige skikt ekstraheres med dietyleter idet det ikke omsatte utgangsmaterial gjenvinnes. Deretter gjøres det vandige skikt alkalisk ved hjelp av konsentrert natronlut. Det derved utfallende krystalline produkt frafiltreres og omkrystalliseres fra dietyleter/pentan. Det således erholdte 1-(2-nitro-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin krystalliserer i gule prizmer med smeltepunkt $124 - 125^{\circ}\text{C}$.

c) 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

10 g 1-(2-nitro-5-klor-fenyl)-3,4-dihydroisokinolin løses i 40 ml metanol og 20 cm^3 dioksan og til den således erholdte løsning tilsettes 0,5 g palladium-kull-katalysator (10% palladium) i 50 cm^3 metanol og 15 cm^3 vann. Denne blanding tilsettes i løpet av 45 min. ved $50 - 60^{\circ}\text{C}$ en løsning av 7 g natriumborhydrid i 50 cm^3 metanol. Deretter spaltes overskudd av natriumborhydrid ved tilsetning av eddiksyre og katalysatoren frafiltreres. Ved tilsetning av 2N vandig natriumhydroksyd-løsning gjøres blandingen alkalisk og fortynnes deretter med vann hvorved 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin utkrystalliseres. Etter omkrystallisering fra metanol/vann smelter forbindelsen ved $135 - 136^{\circ}\text{C}$.

d) 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 5 g 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 4 g etylbromacetat, 2,5 g trietylamin og 1 g natriumjodid i 100 cm^3 etanol oppvarmes i 2 timer til koking under tilbakelöp. Deretter inndampes reaksjonsblandingen til tørrhet og resten løses i 150 cm^3 etanol og 40 cm^3 2N vandig natriumhydroksyd-løsning. Den erholdte løsning oppvarmes i 3 timer ved 60°C . Deretter avdampes alkoholen i vakuum hvorved det ikke om-

120580

satte utgangsmaterial utfelless. Etter frafiltrering tilsettes 40 cm³ 2N saltsyre til filtratet hvorved reaksjonsproduktet faller ut i fine hvite krystaller. Etter omkrystallisering fra etanol erholdes 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 163 - 165°C.

e) 2-klor-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on.

Det rå 1-(2-amino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 30 min. ved 170°C. Deretter omkrystalliseres det krystalline råprodukt fra etanol og derved erholdes 2-klor-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on med smeltepunkt 220 - 222°C.

Eksempel 3: 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on.

a) N-(β-fenetyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid.

En blanding bestående av 2 g 5-klor-N-metyl-isatosyreanhydrid og 3 g β-fenetylamin i 10 cm³ dioksan oppvarmes i 15 min. på vannbad, hvorved det finner sted sterk karbondioksyd-utvikling. Ved tilsetning av vann til den erholdte løsning utfelless N-(β-fenetyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid med smeltepunkt 129 - 131°C.

b) N-(β-fenetyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid.

Til en løsning av 1 g N-(β-fenetyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid i 5 cm³ pyridin tilsettes 1 g p-toluensulfonsyreklorid og den erholdte blanding oppvarmes i 1½ time ved 60°C. Deretter inndampes i vakuum, 3 cm³ aceton og 1 cm³ vann tilsettes og den således erholdte reaksjonsblanding rystes i 30 min. Etter avdamping av aceton tilsettes etylacetat og det organiske skikt ekstraheres med fortynnet saltsyre, deretter med vann, såvel som en vandig natriumbikarbonat-løsning. Deretter tørres det organiske skikt over natriumsulfat og inndampes deretter til tørrhet, idet N-(β-fenetyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid blir tilbake som en oljeaktig rest.

c) 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid.

Det ovenfor erholdte rå tosylat løses i 10 cm³ xylene og til den erholdte løsning tilsettes 4 g fosforpentoksyd. Den erholdte reaksjonsblanding oppvarmes til koking under tilbakeløpskjøler i 15 timer, deretter avdampes xylene i vakuum og den klebrige rest spaltes ved tilsetning av is. Den vandige blanding gjøres alkalisk ved konsentrert vandig natriumhydroksyd-løsning og ekstraheres deretter med metylenklorid. Etter tørring og fjerning av det organiske løsningsmiddel løses den oljeaktige rest i dietyleter og derfra utfelles ved innføring av tørr hydrogenkloridgass 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid med smeltepunkt 240 - 241°C.

d) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin.

Til 1 g 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid tilsettes etterhvert 4 g konsentrert svovelsyre under kjøling og den derved erholdte løsning henses over natten ved romtemperatur. Deretter helles løsningen ut på is, innstilles alkalisk ved tilsetning av natriumhydroksyd og den nå alkaliske løsning ekstraheres med metylenklorid. Etter tørring avdampes det organiske løsningsmiddel og derved erholdes 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin som en oljeaktig rest.

e) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En løsning av 1 g rått 1-(2-metylamino-5-klorfenyl)-3,4-dihydro-isokinolin i 8 cm³ eddiksyre hydreres etter tilsetning av 0,05 g platinakatalysator i en hydrogenatmosfære ved romtemperatur og normaltrykk. Deretter frafiltreres katalysatoren, filtratet inndampes i vakuum, resten løses i metylenklorid og denne løsning ekstraheres med fortynnet vandig natronlut. Etter tørring og inndamping av det organiske skikt tilsettes pentan hvorved 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin utkrystalliseres i hvite prizmer med smeltepunkt 141 - 143°C.

f) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

120580

En blanding bestående av 8 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 10 g etylbromacetat og 6,5 g trietylamin i 75 cm³ etanol oppvarmes i 2 timer til koking under tilbake-löp. Den erholdte lösning inndampes til tørrhet, resten løses i 80 cm³ etanol og 32 cm³ 2N vandig natriumhydroksyd-lösning og denne lösning oppvarmes i 1 time ved 60°C. Etanol avdampes deretter i vakuum idet en mindre andel av utgangsproduktet utkrystalliseres. Dette frafiltreres og til filtratet tilsettes 32 cm³ 2N saltsyre, hvorved 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin faller ut.

g) 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

Det rå 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 1 time ved 140°C. Det erholdte råprodukt løses i dietyleter og ved innledning av tørr hydrogenkloridgass utfelles 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on-hydroklorid med smeltepunkt 267 - 270°C.

Den fri base erholdes fra den vandige løsningen av hydrokloridet ved tilsetning av natriumhydroksyd. Etter omkrystallisering fra etanol/vann smelter 2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on ved 95 - 97°C.

Under anvendelse av den ovenfor beskrevne fremgangsmåte og tilsvarende utgangsforbindelser erholdes 2-klor-5-etyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on med smeltepunkt 173 - 174°C, såvel som 2-klor-5-propyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on med smeltepunkt 187 - 190°C.

Eksempel 4: (-)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on-hydroklorid.

a) Spalting av det racemiske 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin i sine optiske antipoder.

Til en lösning av 8,25 g d-vinsyre i 100 cm³ etanol tilsettes en

løsning av 15 g (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin i 200 cm³ etanol og 100 cm³ metylenklorid. Ved konsentrering av denne blanding faller bare tartratet av (+)-basen ut. Bunnfallet frafiltreres og basen settes i frihet fra sitt salt ved fordeling av saltet mellom metylenklorid og fortynnet vandig natriumhydroksyd-løsning. Den organiske fase tørres og løsningsmidlet fjernes i vakuum. Ved omkrystallisering av den tilbakeblivende rå base fra etanol erholdes (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, $[\alpha]_{546}^{20} = + 27,3^{\circ}$ (c = 2 i etanol). Filtratet fra tartratet av (+)-basen inndampes til tørrhet i vakuum og resten fordeles mellom metylenklorid og fortynnet vandig natriumhydroksyd-løsning. Deretter tørres den organiske fase og løsningsmidlet fjernes i vakuum. Resten, som i det vesentlige består av (-)-basen overføres på den samme måte som ovenfor beskrevet ved tilsetning av l-vinsyre i l-tartratet. Den på den samme måte som (+)-basen fra sitt tartrat frigitte (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin-base har $[\alpha]_{546}^{20} = - 27,8^{\circ}$ (c = 2 i etanol).

b) (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 8 g (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 10 g etylbromacetat og 6,5 g trietylamin i 75 cm³ etanol oppvarmes i 2 timer til koking under tilbakeløp. Den erholdte løsning inndampes deretter til tørrhet, resten løses i 80 cm³ etanol og 32 cm³ 2N vandig natriumhydroksyd-løsning og denne løsning oppvarmes i 1 time ved 60°C. Alkoholen avdampes deretter i vakuum, hvorved en liten andel utgangsmaterial utkrystalliseres og deretter frafiltreres. Ved tilsetning av 32 cm³ 2N saltsyre til den nevnte vandig-alkaliske løsning faller (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin ut med $[\alpha]_{546}^{20} = + 64,5^{\circ}$ (c = 1,3 i etanol).

c) (-)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on-hydroklorid.

Det i eksempel b) erholdte (+)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 1 time

120580

ved 140°C. Deretter løses råproduktet i aceton og tørr hydrogenkloridgass innledes. Derved utfelles hydrokloridet av (-)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on. $[\alpha]_D^{20} = -313^\circ$ (c = 2 i vann). Den fri base erholdes fra den vandige løsning av hydrokloridet ved tilsetning av natriumhydroksyd og omkrystallisering av det erholdte bunn-fall fra etanol og vann.

Eksempel 5: (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on.

a) (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 6 g (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 8 g etylbromacetat og 4 g trietylamin i 34 cm³ etanol oppvarmes i 90 min. til koking under tilbake-löp. Den således erholdte svakt gule lösning avkjöles deretter til 60°C og hertil tilsettes i löpet av 15 min. langsomt 14 cm³ vann, hvorved grove krystaller utfelles. Krystallene frafiltreres og vaskes med vann. Det erholdes (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 104 - 106°C (hvite prismer).

b) (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on.

1 g (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i iseddik til koking og det organiske lösningsmiddel avdestilleres i löpet av $\frac{1}{2}$ til 3 timer ved atmosfæretrykk. Etter fjerning av den resterende andel av det flyktige lösningsmiddel i vakuum tilsettes etanol hvorved (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on med smeltepunkt 190 - 195°C utkrystalliseres.

a₁) (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 8 g (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 10 g etylbromacetat og 6,5 g

dietylamin oppvarmes i 75 ccm etanol til koking i 2 timer. Deretter inndampes løsningen til tørrhet, resten løses i 80 ccm etanol, hertil tilsettes 32 ccm av en 2N vandig natriumhydroksyd-løsning og den erholdte løsning holdes i 1 time ved 60°C. Deretter avdampes alkohol i vakuum hvorved små andeler utgangsmaterial utkrystalliseres. Etter at disse er fjernet ved filtrering tilsettes den resterende løsning 32 ccm 2N saltsyre hvorved (-)-1-(2-metyl-amino-5-klor-fenyl)-karboksy-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med $[\alpha]_{546}^{20} = -64^{\circ}$ (c = 1,5 i etanol) utkrystalliseres.

b₁) (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo-2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on-hydroklorid.

Det etter den ovenstående fremgangsmåte erholdte rå (-)-1-(2-metyl-amino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 1 time ved 140°C. Deretter løses råproduktet i aceton og tørr hydrogenkloridgass føres gjennom løsningen. Derved utfelles (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on-hydroklorid med $[\alpha]_{546}^{20} = +310^{\circ}$ (c = 2 i vann).

Eksempel 6: 2-klor-12,13-dimetoksy-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

a) N-(homoveratryl)-2-metyl-amino-5-klor-benzamid.

En blanding bestående av 1 g 5-klor-N-metyl-isatotsyreanhydrid og 1 g homoveratrylamin i 4 cm³ dioksan oppvarmes i 15 min. på vannbad, hvorved det finner sted en sterk karbondioksyd-utvikling. Til den erholdte løsning tilsettes vann hvorved N-(homoveratryl)-2-metyl-amino-5-klor-benzamid med smeltepunkt 96 - 98°C utfelles.

b) N-(homoveratryl)-2-metyl-tosyl-amino-5-klor-benzamid.

Til løsningen av 4 g N-(homoveratryl)-3-metyl-amino-5-klor-benzamid i 12 cm³ pyridin tilsettes 3 g p-toluensulfonsyreklorid og den erholdte blanding oppvarmes i 1,5 time ved 60°C. Deretter tilsettes 12 cm³ aceton og 4 cm³ vann til den således behandlede

120580

blanding og det hele rystes i 30 min. Etter inndamping til et lite volum tilsettes etylacetat og den organiske fase ekstraheres med fortynnet saltsyre og en vandig natriumhydroksyd-løsning. Deretter tørres den organiske fase og løsningsmidlet fjernes. Som amorf rest erholdes tosylatet av N-(homoveratryl)-2-metylamino-5-klor-benzamid.

c) 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-isokinolin.

Det etter eksempel 6 b) erholdte rå tosylat løses i 5 cm³ varm xylen og til den erholdte reaksjonsblanding tilsettes 6 g fosfor-pentoksyd. Denne blanding oppvarmes i 15 timer til koking under tilbaketilbake. Deretter fjernes xylen i vakuum og den klebrige rest spaltes ved tilsetning av is. Den dannede vandige blanding gjøres alkalisk med konsentrert vandig natriumhydroksyd-løsning og ekstraheres med etylacetat. Den organiske fase ekstraheres deretter med fortynnet saltsyre. Den vandige fase gjøres på samme måte som beskrevet ovenfor alkalisk og ekstraheres med metylenklorid. Etter avdamping av det organiske løsningsmiddel erholdes 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-isokinolin som amorf rest.

d) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-isokinolin.

En løsning av 1 g av det etter eksempel 6 c) erholdte råprodukt i 2,5 g konsentrert saltsyre henettes over natten ved romtemperatur. Deretter tilsettes løsningen isblandet vann og natriumhydroksyd og det derved utfallende, smørjeaktige bunnfall ekstraheres med metylenklorid. Løsningsmidlet avdampes deretter og resten omkrystalliseres fra etanol. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-3,4-dihydro-isokinolin smelter ved 110 - 112°C.

e) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En løsning av 1 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-3,4-

120300

dihydro-isokinolin i 8 cm³ eddiksyre rystes ved romtemperatur i en hydrogenatmosfære og i nærvær av 0,05 g platina-katalysator ved atmosfæretrykk. Deretter frafiltreres katalysatoren og filtratet inndampes i vakuum. Resten fordeles mellom metylenklorid og fortynnet vandig natriumhydroksyd-løsning. Den organiske løsning tørres og befris deretter for løsningsmiddel. Den oljeaktige rest omkrystalliseres fra etylacetat/dietyleter. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 145 - 147°C.

f) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 1 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 1 g etylbromacetat, 0,6 g trietylamin og 0,1 g natriumjodid i 8 cm³ etanol oppvarmes i 2 timer til koking under tilbakesløp. Den således erholdte løsning inndampes deretter til tørrhet i vakuum og resten løses i 10 cm³ etanol og 3 cm³ 2N vandig natriumhydroksyd-løsning. Den således erholdte løsning oppvarmes deretter i 1 time ved 60°C. Deretter fjernes alkohol i vakuum, hvorved små mengder utgangsforbindelser utkrystalliseres. Disse frafiltreres, til filtratet tilsettes så 3 cm³ 2N saltsyre og det derved utfallende 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin frafiltreres.

g) 2-klor-12,13-dimetoksy-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

Det etter eksempel 6 f) erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 1 time ved 150°C. Deretter omkrystalliseres råproduktet fra etylacetat og det erholdes på denne måte 2-klor-12,13-dimetoksy-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on med smeltepunkt 175 - 177°C.

Eksempel 7: 2-trifluormetyl-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on-hydroklorid.

120580

a) 1-(2-klor-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid.

En blanding bestående av 8 cm³ tinnklorid, 10 g fenetylchlorid og 13 g 2-klor-5-trifluormetyl-benzonitril oppvarmes i 5 timer under tilbakeløpskjøler. Under sterk avkjøling (törris/acetone) tilsettes den avkjølte blanding en 25% vandig natriumhydroksyd-lösning til alkalisk reaksjon av lösningen. Deretter ekstraheres den blakke lösning 3 ganger med etylacetat, den organiske fase filtreres, denne vaskes med vann og deretter med en mettet koksalt-lösning, törras så over natriumsulfat og det organiske lösnings-middel avdampes i vakuum. Resten löses i metylenklorid og lösning-en mettes med törr hydrogenklorid-gass. Etter tilsetning av di-etyleter og avkjøling til 0°C utfelles 1-(2-klor-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid med smeltepunkt 212 - 214°C. Forbindelsen kan renses ved sublimering ved 100°C og 0,5 mm Hg trykk.

b) 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin.

En blanding bestående av 35 g 1-(2-klor-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid, 1,7 g kopperklorid, 1,7 g kopperpulver i 500 cm³ flytende metylamin oppvarmes i en autoklav ved 55 - 60°C og holdes i 12 timer ved denne temperatur. Det erholdte omsetningsprodukt avkjöles deretter og metylaminet avdampes ved romtemperatur. Resten löses i 500 cm³ metylenklorid, filtreres og filtratet vaskes 2 ganger med vann. Etter törring over natriumsulfat og avdamping av det organiske lösningsmiddel erholdes 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin som en svakt gul olje.

c) 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 30 g 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-3,4-dihydro-isokinolin og 8 g natriumborhydrid, oppvarmes i 400 cm³ 95% etanol i 2 timer til koking under tilbakelöp. Den erholdte lösning avkjöles og behandles med 2N saltsyre for spaltning av overskudd av natriumborhydrid. Deretter innstilles alkalisk

med 2N vandig natriumhydroksyd-løsning og løsningen inndampes ved avdamping av løsningsmidlet i vakuum til 100 cm³. Denne ekstraheres 3 ganger med etylacetat. Den organiske fase vaskes deretter to ganger med mettet koksaltløsning, og tørres så over natriumsulfat. Ved avdamping av løsningsmidlet i vakuum og omkrystallisering fra etanol erholdes 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 125 - 129°C.

d) 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-2-karbetoksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

En blanding bestående av 1 g 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, 1 g etylbromacetat og 0,7 g trietylamen i 30 cm³ etanol oppvarmes til koking i 5 timer under tilbaketilbake. Deretter fjernes løsningsmidlet i vakuum, resten løses i metylenklorid, metylenklorid-løsningen vaskes med vann, tørres så over natriumsulfat og befries tilslutt i vakuum for løsningsmiddel. Den oljeaktige rest destilleres ved 130°C og 0,5 mm trykk og destillatet omkrystalliseres fra pentan. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-2-karbetoksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 80 - 82°C.

e) 2-trifluormetyl-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on-hydroklorid.

En løsning av 0,1 g metallisk natrium i 200 cm³ absolutt 2-metoksy-
etanol tilsettes 10 g 1-(2-metylamino-5-trifluormetyl-fenyl)-2-karbetoksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin og det hele oppvarmes i 1 time til koking under tilbaketilbake. Deretter avdestilleres løsningsmidlet i vakuum og resten løses i metylenklorid. Den organiske fase vaskes 2 ganger med vann, tørres så over natriumsulfat og tilslutt fjernes løsningsmidlet i vakuum, hvorved det blir tilbake en svakt brunaktig olje. Oljen løses i etylacetat og løsningen mettes med tørr hydrogenkloridgass. Ved avkjøling faller hydrokloridet av 2-trifluormetyl-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on-hydroklorid med smeltepunkt 221 - 225°C ut.

120580

Eksempel 8: 2-klor-5,10,10-trimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

a) N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid.

En blanding bestående av 2 g 5-klor-N-metyl-isatosyre-anhydrid og 1,5 g 2-metyl-2-fenyl-propylamin oppvarmes i 10 cm³ dioksan i 15 min. på vannbad hvorved det finner sted en sterk karbondioksyd-utvikling. Til den erholdte løsning tilsettes vann hvorved N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid med smeltepunkt 126 - 127°C utfelles.

b) N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid.

Til en løsning av 0,85 g N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid i 2,5 cm³ pyridin tilsettes 1 g p-toluensulfonsyreklorid og den således erholdte blanding oppvarmes i 1½ time ved 60°C. Deretter inndampes i vakuum, det tilsettes 3 cm³ aceton og 1 cm³ vann og den således erholdte blanding rystes i 30 min. Etter avdamping av aceton tilsettes etylacetat og det organiske skikt ekstraheres med fortynnet saltsyre og vandig natriumbikarbonat-løsning.

Den organiske fase tørres over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernes deretter ved avdamping. Det erholdes en oljeaktig rest som utkrystalliseres ved henstand i 5 cm³ dietyleter. Det derved erholdte N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid smelter ved 127 - 130°C.

c) 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid.

10 g av det etter eksempel 8 b) erholdte N-(2-metyl-2-fenyl-propyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid tilsettes til 75 cm³ fosforoksyklorid og den erholdte blanding oppvarmes i 15 timer til koking under tilbaketiløp. Deretter avkjøles blandingen til romtemperatur (20°C) og inndampes i vakuum. Den erholdte rest løses i 300 cm³ metylenklorid. Denne løsning vaskes først med en iskold 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (2 vaskinger med

tilnærmet 120 cm³ natriumhydroksyd-løsning), deretter med vann og deretter med mettet, vandig natriumklorid-løsning. Den således vaskede, organiske fase tørres over natriumsulfat og befris for løsningsmiddel i vakuum. Resten løses i 60 cm³ aceton og den således erholdte løsning mettes med tørr hydrogenklorid-gass. Deretter inndampes i vakuum til det halve volum, det tilsettes 30 cm³ dietyleter hvorved 1-(2-metyl-tosylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid med smeltepunkt 260°C (spaltning) faller ut.

d) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin

Til 6,8 g 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid tilsettes langsomt 15 cm³ konsentrert svovelsyre under avkjøling og den erholdte løsning hen-settes ved romtemperatur over natten. Deretter uthelles denne løsning på is, innstilles alkalisk ved tilsetning av natriumhydroksyd og den alkaliske løsning ekstraheres med metylenklorid. Løsningen tørres og befris for organisk løsningsmiddel. Det erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin smelter ved 125 - 128°C.

e) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

16 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-isokinolin suspenderes i 200 cm³ 95% etanol, til suspensjonen tilsettes 3,5 g natriumborhydrid og den erholdte blanding oppvarmes i 1 time til koking under tilbakelöp. Deretter avkjöles til romtemperatur og syres med 2N saltsyre. Deretter innstilles til pH 9 med 2N vandig natronlut, inndampes til 1/3 av volumet i vakuum og den således konsentrerte løsning ekstraheres 2 ganger med hver gang 150 cm³ etylacetat. De organiske faser vaskes deretter med vann og mettet vandig natriumklorid-løsning, tørres over natriumsulfat og befris for løsningsmiddel i vakuum. Den oljeaktige rest krystalliseres fra dietyleter/pentan. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 110 - 112°C.

- f) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

10 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin løses i 90 cm³ etanol og den erholdte løsning tilsettes 10 g metylbromacetat og 7 g trietylamin. Den erholdte blanding oppvarmes i 4 timer under tilbaketilbakekjøler og deretter avdampes løsningsmidlet. Resten blandes med 200 cm³ etylacetat og 100 cm³ vann, fasene skilles og den vandige fase ekstraheres 2 ganger med hver gang 100 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes og vaskes med vann såvel som mettet vandig natriumklorid-løsning. Den således behandlede organiske fase tørres over natriumsulfat og deretter avdampes det organiske løsningsmiddel i vakuum. Resten omkrystalliseres i 75 cm³ av en blanding av benzen og pentan (1:1). De utfallende krystaller frafiltreres. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karbometoksymetyl-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 111 - 113°C. 2 g av denne forbindelse løses i 10 cm³ etanol, den erholdte løsning tilsettes 10 cm³ 1N vandig natriumhydroksyd-løsning og den erholdte blanding oppvarmes i 1 time under tilbaketilbakekjøler. Deretter avkjøles løsningen til romtemperatur og tilsettes 10 cm³ 1N saltsyre. De utfallende krystaller frafiltreres og tørres. Det således erholdte 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 212 - 216°C.

- g) 2-klor-5,10,10-trimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

2 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4,4-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 40 min. ved 200°C. Deretter omkrystalliseres resten fra en blanding av 5 cm³ metylenklorid og 10 cm³ dietyleter, hvorved 2-klor-5,10,10-trimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on med smeltepunkt 190 - 194°C erholdes.

Eksempel 9: cis- og trans-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo/2,1-d/benzo/1,4/diazepin-6-on.

a) N-(2-fenylpropyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid.

En blanding bestående av 2 g 5-klor-N-metyl-isatossyreanhydrid og 1,6 g 2-fenylpropylamin oppvarmes i 10 cm³ dioksan i 15 min. på vannbad hvorved det finner sted en sterk karbondioksyd-utvikling. Til den erholdte løsning tilsettes vann hvorved N-(2-fenylpropyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid med smeltepunkt 100 - 103°C utfelles.

b) N-(2-fenylpropyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid.

Til en løsning av 0,8 g N-(2-fenylpropyl)-2-metylamino-5-klor-benzamid i 2,5 cm³ pyridin tilsettes 1 g p-toluensulfonsyreklorid og den således erholdte blanding oppvarmes i 1½ time ved 60°C. Deretter inndampes i vakuum, 3 cm³ aceton og 1 cm³ vann tilsettes og den således erholdte reaksjonsblanding rystes i 30 min. Etter avdamping av aceton tilsettes etylacetat og det organiske skikt ekstraheres med fortynnet saltsyre og en vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fase tørres deretter over natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Det erholdes N-(2-fenylpropyl)-2-metyltosylamino-5-klor-benzamid med smeltepunkt 89 - 91°C (spalting).

c) 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-iso-kinolin-hydroklorid.

Til 43 cm³ fosforoksyklorid tilsettes 10 g av det etter eksempel 9 b) erholdte N-(2-fenylpropyl)-2-metylamino-5-klorbenzamid og den erholdte blanding oppvarmes i 15 timer under tilbakelöp. Deretter avkjöles til romtemperatur og inndampes i vakuum. Den erholdte rest løses i 300 cm³ metylenklorid. Den således fremstilte organiske løsning vaskes først med en iskold 1N vandig natriumhydroksyd-løsning (2 vaskinger med tilnærmet 120 cm³ natriumhydroksyd-løsning), deretter med vann og til slutt med en mettet, vandig natriumklorid-løsning. Den således vaskede løsning tørres over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampes deretter i vakuum. Resten løses i 60 cm³ aceton og løsningen mettes med tørr hydrogenklorid-gass. Deretter reduseres volumet av løsningen til halvdelen ved inndamping og tilsettes 30 cm³ dietyleter. Derved faller 1-(2-metyltosylamino-5-klorfenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-iso-kinolin-hydroklorid med smeltepunkt 254°C ut.

120580d) 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-isokinolin.

Til 46 g av det etter eksempel 9 c) erholdte 1-(2-metyltosylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-isokinolin-hydroklorid tilsettes langsomt 100 cm³ konsentrert svovelsyre under avkjøling og den således erholdte løsning hensettes over natten ved romtemperatur. Denne løsning uthelles deretter på is og gjøres alkalisk med natriumhydroksyd. Den alkaliske løsning ekstraheres med metylenklorid, den organiske løsning tørres og det organiske løsningsmiddel avdampes. Som rest erholdes 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-isokinolin med smeltepunkt 108 - 110°C.

e) cis- og trans-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

18,5 g 1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-3,4-dihydro-isokinolin suspenderes i 200 cm³ 95% etanol og til den erholdte suspensjon tilsettes 7 g natriumborhydrid. Den erholdte blanding oppvarmes deretter i 1 time under tilbakesløp. Deretter avkjøles til romtemperatur og syres med 2N saltsyre. Etter tilsetning av 2N vandig natriumhydroksyd-løsning, hvorved det innstilles til pH-verdi 9 inndampes i vakuum til 1/3 av volumet og den således konsentrerte løsning ekstraheres 2 ganger med hver gang 150 cm³ etylacetat. De forente organiske faser vaskes med vann og mettet natriumklorid-løsning tørres over natriumsulfat og inndampes deretter i vakuum, hvorved det blir tilbake en oljeaktig rest. Denne omkrystalliseres fra dietyleter/pentan hvorved det erholdes 14 g cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 142 - 144°C og 2,2 g av den tilsvarende trans-isomer med smeltepunkt 81 - 84°C (etter omkrystallisering fra dietyleter/pentan).

f) cis- og trans-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karbometoksy-metyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

2 g av det etter eksempel 9 e) erholdte cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin løses i 20 cm³ abs. etanol og den således erholdte løsning tilsettes 1,7 g metylbromacetat og 2 g trietylamin. Den erholdte blanding oppvarmes

til koking i 4 timer under tilbakelöp og deretter avdampes løsningsmidlet. Resten blandes med 200 cm³ etylacetat og 100 cm³ vann. Fasene skilles, den vandige fase ekstraheres 2 ganger med hver gang 100 cm³ etylacetat, de organiske faser forenes og vaskes med vann og deretter med en mett vandig natriumklorid-lösning. Den organiske fase tørres deretter over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Ved tilsetning av 75 cm³ av en blanding av benzen og pentan (1:1) til den resterende organiske løsning utkrystalliseres cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karbometoksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin med smeltepunkt 111 - 113°C. Den tilsvarende trans-forbindelse med smeltepunkt 99 - 102°C erholdes etter den ovenfor beskrevne fremgangsmåte hvis man går ut fra trans-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

g) cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

2 g av det etter eksempel 9 f) erholdte cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karbometoksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin løses i 10 cm³ etanol og den erholdte løsning blandes med 10 cm³ 1N vandig natriumhydroksyd-lösning. Blandingen oppvarmes deretter i 1 time til koking under tilbakelöp, avkjöles deretter til romtemperatur og tilsettes 10 cm³ 1N saltsyre. De derved utskilte krystaller frafiltreres og tørres. Det således erholdte cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin smelter ved 260 - 266°C.

h) cis-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on.

2 g av det etter eksempel 9g) erholdte cis-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes i 40 min. ved 200°C. Råproduktet omkrystalliseres deretter fra en blanding bestående av 5 cm³ metylenklorid og 10 cm³ dietyleter, hvorved cis-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]benzo[1,4]diazepin-6-on med smeltepunkt 179 - 181°C erholdes.

120580

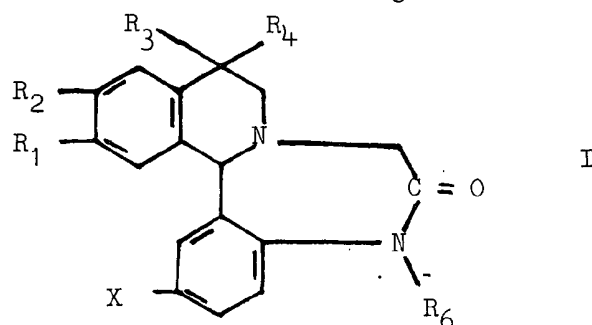
30

i) trans-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo
2,1-d7benzo[1,4]diazepin-6-on

10 g av trans-1-(2-metyl-amino-5-klor-fenyl)-2-karbometoksymetyl-4-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin løses i en løsning av 0,1 g natrium i 100 cm³ metoksyetanol og den således erholdte løsning oppvarmes i 1 time under tilbakesløp. Deretter avkjøles til romtemperatur og løsningsmidlet avdampes i vakuum. Den krystalline rest løses i 150 cm³ metylenklorid og den således erholdte løsning ekstraheres 2 ganger med hver gang 50 cm³ vann. Den således vaskede organiske løsning tørres over natriumsulfat og inndampes deretter ved avdamping av løsningsmidlet til 30 cm³. Deretter tilsettes 100 cm³ dietyleter. De derved dannede krystaller frafiltreres og vaskes med dietyleter. Det således erholdte trans-2-klor-5,10-dimetyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d7benzo[1,4]diazepin-6-on smelter ved 187-189°C. På den samme måte erholdes fra den cis-isomere av den etter eksempel 9 f) fremstilte forbindelse den cis-isomere av den i overskriften nevnte forbindelse med smeltepunkt 179-181°C.

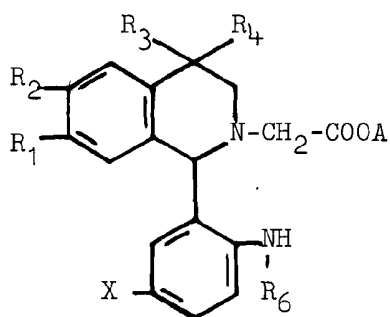
PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive benzodiazepinderivater med den alminnelige formel I



hvor R_1 og R_2 hver står for hydrogen eller metoksy-gruppen, R_3 og R_4 står hver for hydrogen eller metylgruppen, R_6 står for hydrogen eller en alkyl-gruppe med 1 - 4 karbonatomer og X står for hydrogen,

klor eller trifluormetyl-gruppen, eventuelt deres optisk aktive henhv. cis- eller trans-isomere former og/eller deres syre-addisjonssalter, k a r a k t e r i s e r t v e d at eventuelt optisk aktive henhv. cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel II



II

hvor $R_1 - R_4$, R_6 og X har den ovennevnte betydning og A står for hydrogen eller lavere alkyl, underkastes en ringslutning, derved erholdte racemiske forbindelser med den alminnelige formel I oppdeles eventuelt i sine optisk aktive former henhv. erholdte blandinger av diastereomere forbindelser med den alminnelige formel I oppdeles eventuelt i sine cis- eller trans-isomere former og de således erholdte, eventuelt optisk aktive henhv. cis- eller trans-isomere forbindelser med den alminnelige formel I overføres deretter eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av (+)-2-klor-5-metyl-5,6,7,9,10,14b-heksahydro-isokinolo[2,1-d]-benzo[1,4]diazepin-6-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at (-)-1-(2-metylamino-5-klor-fenyl)-2-karboksymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin oppvarmes og det erholdte sluttprodukt overføres deretter eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

Anførte publikasjoner: -