



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

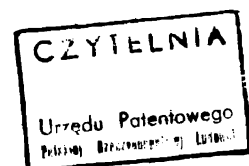
Zgłoszono: 31.07.78 (P. 208757)

Pierwszeństwo: 01.08.77 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 05.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1984

Int. Cl.⁸ C07D 217/20
//A61K 31/47



Twórcy wynalazku: John J. Savarese, Richard J. Kitz, Sara Ginsburg

Uprawniony z patentu: The Massachusetts General Hospital, Boston
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych soli m — lub p-fenyleno-dwualkanokarboksylanów bis-tetrahydroizochinolinio-alkilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych soli m- lub p-fenyleno-dwualkanokarboksylanów bis-tetrahydroizochinolinio-alkilowych, wywołujących blokadę nerwowo-mięśniową.

Środki wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową stosuje się w celu rozluźnienia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych i podczas intubacji tchawicy.

Ogólnie stosuje się dwa typy środków wywołujących blokadę nerwowo-mięśniową: niedepolaryzujące i depolaryzujące. Do środków niedepolaryzujących należą d-tubokuraryna, pankuronium, gallamina, dwuallilotoksyferyna i toksyferyna.

Do środków depolaryzujących należą sukcynylocholina i dekametonium. Wszystkie konwencjonalne środki niedepolaryzujące stosowane w chirurgii do rozluźniania mięśni szkieletowych mają długi czas działania, np. 60 do 180 minut u człowieka. Natomiast środki depolaryzujące w dawkach normalnie stosowanych w chirurgii powodują rozluźnienie mięśni, które trwa krócej niż w przypadku środków niedepolaryzujących.

Na przykład sukcynylocholina wykazuje krótkotrwałe działanie w czasie około 5 do 15 minut, podczas gdy dekametonium działa rozluźniająco na mięśnie w czasie około 20 do 40 minut. Obecnie nie ma odpowiednich do zastosowania klinicznego środków niedepolaryzujących o krótkim czasie działania. Przyjęto tutaj, że krótki czas działania jest określony jako mniejszy niż około 10 minut u małpy.

Długotrwałe działanie środków niedepolaryzujących jest nie do przyjęcia przy wielu zabiegach chirurgicznych,

2

trwających krócej niż jedną godzinę, ponieważ po zabiegu nie całkowicie ustaje ich wpływ na pacjenta, np. pacjent może być niezdolny do samodzielnego oddychania w dostatecznym stopniu.

5 Każdy środek niedepolaryzujący ma nieodłączne działania uboczne. Na przykład, gallamina i pankuronium mogą powodować częstoskurcz, a d-tubokuraryna i dwuallilotoksyferyna mogą powodować obniżenie ciśnienia. Ponieważ takie leki mogą być farmakologicznie antagonistyczne ze środkami antycholinesterazowymi, prowadzi to do konieczności podania drugiego leku, który z kolei może powodować inne efekty uboczne, np. rzadkoskurcz, skurcz jelit i krwotok oskrzelowy. Tak więc, dla uniknięcia tych efektów ubocznych środków antycholinoesterazowych, trzeba podawać trzeci lek, lek antycholinergiczny, np. atropinę.

15 Środki depolaryzujące nie mają farmakologicznych antagonistów. Jakkolwiek w większości przypadków nie jest konieczne przeciwdziałanie skutkom środków depolaryzujących, u pewnych pacjentów, skutki podawania sukcynylocholino trwają dłużej z powodu nieprawidłowego metabolizmu środka w organizmie.

20 Środki depolaryzujące, których działanie powoduje początkowo skurcz mięśni szkieletowych i pobudzenie mięśni gładkich, znane są również jako środki, które w pewnych przypadkach wywołują takie efekty uboczne jak zwiększenie ciśnienia śródocznego i śródżładowego ciśnienia, arytmie serca, wydzielanie potasu i ból mięśni. Te uboczne efekty wywoływane przez środki depolaryzujące nie występują w przypadku środków niedepolary-

zujących. Jest więc rzeczą oczywistą, że istnieje zapotrzebowanie na nowy środek wywołujący blokadę nerwowo-mięśniową, który wykazywałby krótkotrwałość działania właściwą dla środków depolaryzujących oraz stosunkowo niewiele efektów ubocznych i odwracalność działania właściwe dla środków niedepolaryzujących.

Należy jednak rozumieć, że chociaż środki niedepolaryzujące wykazują ogólnie niewiele efektów ubocznych, to gellamina i pankuronium mogą powodować częstoskurcz a d-tubokuraryna i dwuallilotoksyferyna mogą obniżać ciśnienie.

Na podstawie dotychczasowych badań nieoczekiwanie stwierdzono, że związki wytwarzane sposobem według niniejszego wynalazku nie wykazują takich efektów ubocznych, gdy stosuje się je w dawkach przewidzianych dla zastosowań klinicznych.

Dalszy opis środków wywołujących blokadę nerwowo-mięśniową można znaleźć w „The Pharmacological Basis of Therapeutics” wydanie piąte, wydane przez Louisa S. Goodmana i Alfreda Gilmana, opublikowane przez McMillan Co., 1975, rozdział 28, autor George B. Koelle.

Środki wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową są opisane również w następujących artykułach:

„Neuromuscular Blocking Activity of a New Series of Quaternary N-substituted Choline Esters” — British Journal of Pharmacology, wrzesień 1971, vol. 43, nr 1, str. 107,

„The Pharmacology of New Short Acting Nondepolarizing Ester Neuromuscular Blocking Agents — Clinical Implications” — opublikowany w Anesthesia and Analgesia Current Researches, vol. 52, nr 6, str. 982, listopad — grudzień 1974,

„Potential Clinical Uses of Short — Acting Nondepolarizing Neuromuscular-Blocking Agents as Predicted from Animal Experiments” — opublikowany w Anesthesia and Analgesia Current Researches, vol. 54, nr 5, str. 669, wrzesień — październik 1974 i

opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3491099

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe i ulepszone środki wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową, zwane czasem środkami rozluźniającymi mięśnie, które łączą niedepolaryzacyjny mechanizm działania z krótkotrwałym i odwracalnym działaniem, niezbędnym dla spełnienia idealnych wymogów klinicznych przy stosowaniu podczas zabiegów chirurgicznych.

Nowe środki wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową przedstawia ogólny wzór 1, przy czym najkorzystniej podstawnik C znajduje się w położeniu meta względem podstawnika B, jak we wzorze 2, lub podstawnik C znajduje się w położeniu para względem podstawnika B, jak we wzorze 3, a podstawniki B i C oznaczają ugrupowania o ogólnym wzorze 4, w którym m oznacza liczbę 2, 3 lub 4, korzystnie 2, n oznacza liczbę 2, 3 lub 4, najkorzystniej 3, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ i R₇ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkoksylowe o 1—4 atomach węgla (tzn. metoksylową, etoksylową, propoksylową lub butoksylową), Y oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla (metylowy, etylowy, propylowy lub butylowy), a X oznacza równoważnik farmakologicznie dopuszczalnego anionu, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₁—R₄ oznacza zawsze niższą grupę alkoksylową i co najmniej jeden z podstawników R₅—R₇ oznacza zawsze niższą grupę alkoksylową.

Najkorzystniejsze są związki o wzorach 2 i 3, w których Y oznacza grupę metylową, m oznacza 2, n oznacza 3,

R₅, R₆ i R₇ oznaczają grupy metoksylowe w położeniach 3, 4 i 5 pierścienia fenyłowego grupy benzyłowej, R₁ i R₄ oznaczają atomy wodoru, a R₂ i R₃ oznaczają grupy metoksylowe, gdyż związki te ulegają hydrolizie znacznie wolniej niż związki dwumetoksy-benzyłowe, przy czym związek meta (wzór 2) jest jeszcze korzystniejszy od odpowiadającego mu związkowi para, ponieważ jego działanie trwa znacznie krócej. Te najkorzystniejsze związki wykazują także najmniej efektów ubocznych i dużą siłę działania.

Przykładami odpowiednich anionów są: jodkowy, metanosulfonianowy, tolueno-4-sulfonianowy, bromkowy, chlorkowy, siarczanowy, fosforanowy, wodorofosforanowy, octanowy, benzenosulfonianowy, nitrobenzenosulfonianowy, naftalenosulfonianowy i propionianowy. Najkorzystniejszymi anionami są metanosulfonianowy i chlorkowy ze względu na rozpuszczalność ich soli w wodzie. Ponieważ czynność związku wiąże się z jego częścią kationową, charakter anionu nie ma znaczenia, jeśli tylko jest to anion farmakologicznie dopuszczalny.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym B i C mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że sól o ogólnym wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6, gdzie n, m, Y, R₁—R₇ i X⁻ mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników Q i Q' oznacza atom chlorowca a drugi grupę soli kwasu karboksylowego, albo jeden z podstawników Q i Q' oznacza grupę hydroksylową, a drugi grupę halogenku kwasowego, i ewentualnie przegrupowuje się otrzymaną sól w sól o wzorze 1.

W przypadku, gdy na przykład odpowiednią sól kwasu dwukarboksylowego o wzorze 6, np. sól srebrową, poddaje się reakcji z odpowiednim halogenkiem N-alkilo-N-(chlorowcoalkilo)-1-benzylotetraizochinolinowym o wzorze 5, w którym Q oznacza atom chlorowca, takiego jak atom chloru, bromu lub jodu, wówczas otrzymaną sól o wzorze 7 przegrupowuje się w sól o wzorze 1, np. ogrzewając, korzystnie w temperaturze od 90 do 140°C.

Korzystnie, sól o wzorze 7 wytwarza się poddając reakcji sól srebrową anionu z halogenkiem kationu, zwłaszcza bromkiem.

Reakcję związku o wzorze 5 ze związkiem o wzorze 6 prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, korzystnie stosując jako substrat chlorek kwasowy.

Benzyłotetrahydroizochinolinię wytwarza się w zwykły sposób z odpowiednio podstawionych fenyloetyloamin i kwasu fenylooctowego w reakcji Bischlera-Napierulskiego. Trzeciorzędową benzyloizochinolinę czwartorzędową odpowiednim α-bromo-ω-chloroalkanem, α-jodo-ω-chloroalkanem lub α-jodo-ω-bromoalkanem. Powstały halogenek N-metylo-N-(ω-chlorowcoalkilo)-1-benzylotetrahydroizochinoliniowy ogrzewa się do wrzenia w wodzie z solą srebrową odpowiedniego kwasu dwukarboksylowego, otrzymując bromek srebra i sól benzyloizochinolinową kwasu. Sól tę przegrupowuje się do odpowiedniego estru stosując ogrzewanie. Na przykład ogólna reakcja z zastosowaniem α-bromo-ω-chloroalkanu jest przedstawiona na schemacie 1, gdzie Z oznacza grupę (CH₂)_m, a R₁—R₇ mają wyżej podane znaczenie.

Inne sole wytwarza się drogą znanej w reakcji wymiany jonowej z soli dwuchlorkowej stosując odpowiednią sól zawierającą żądany anion, np. metylosulfonian srebrowy. Temperatura reakcji przegrupowania wynosi korzystnie od 90°C do 140°C.

Odpowiednią 1-benzylotetrahydroizochinolinę otrzymaną tak jak opisano powyżej czwartorzęduje się za pomocą odpowiedniego α -chlorowco- ω -hydroksyalkanu.

Proces ten można prowadzić w wielu różnych rozpuszczalnikach, (takich jak np. acetonitryl, niższe alkohole, DMF, węglowodory aromatyczne itd) od temperatury otoczenia do temperatury wrzenia.

Reakcja przedstawiona jest na schemacie 2.

Chlorek bis-kwasowy odpowiedniego kwasu meta lub para fenylene-dwukarboksylowego otrzymuje się w zwykły sposób działając takim reagentem jak chlorek tionylu.

Chlorek bis-kwasowy estryfikuje się następnie np. dwoma molami odpowiedniej czwartorzędowej soli zawierającej łańcuch ω -hydroksyalkilowy. Żądane sole wytwarza się drogą wymiany jonowej stosując znane metody, takie jak reakcja podwójnej wymiany z solą srebrową, wymiana na żywicy anionowymiennej itd.

Kwasy m- i p-fenyleneodwuocetowe dostępne są w handlu (Aldrich). Kwasy m- i p-fenyleneodwuakrylowe otrzymuje się drogą kondensacji aldehydu izofofaleowego i tereftaleowego z kwasem malonowym metodą Knoevenagel'a-Doebner'a. Aldehyd tereftaleowy (150 milimoli) i kwas malonowy (18 milimoli) miesza się z pirydyną (45 ml) i piperydyną (1,5 ml). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej (85–95°) w ciągu 3 godzin. Roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i destyluje w próżni w celu usunięcia pirydyny. Stałą pozostałość przemywa się gorącym izopropanolem (70°) w celu usunięcia resztek pirydyny. Produkt, kwas p-fenyleneodwuakrylowy odsącza się i suszy (temperatura topnienia poniżej 275°).

W ten sam sposób z aldehydu izofofaleowego otrzymuje się kwas m-fenyleneodwuakrylowy (temperatura topnienia powyżej 275°).

Kwasy m- i p-fenyleneodwupropionowe można otrzymywać znanymi sposobami przez redukcję katalityczną, np. przez reakcję odpowiedniego kwasu fenyleneodwuakrylowego z wodorem przy ciśnieniu 275790 do 372417 Pa w obecności 5% palladu na węglu drzewnym w rozcieńczonym metanolu lub dwumetyloformamidzie w temperaturze od pokojowej do temperatury 55°C. Inną metodę podano w Synthetic Organic Chemistry C. Wagnera i Zooka, 1973, metoda 26 na str. 431.

Związki wytwarzane sposobem według niniejszego wynalazku mogą czasem zawierać wodę hydratacyjną w różnych ilościach, np. 1–5 lub więcej cząsteczek wody na 1 ugrupowanie czwartorzędowe, przy czym związki zawierające wodę hydratacyjną objęte są również zakresem tego wynalazku.

Związki o wzorze 1, 2 lub 3 stosuje się jako środki wywołujące blokadę nerwowo-mięśniową podczas zabiegów chirurgicznych lub intubacji tchawicy, poddając je w konwencjonalny sposób pozajelitowo, np. domięśniowo lub dożylnie, w roztworze. Związki o wzorze 1, 2 lub 3 podaje się pacjentom, takim jak małpy, ludzie i inne ssaki dla wywołania blokady nerwowo-mięśniowej. Dawka zmienia się w zależności od gatunku pacjenta, przy czym odpowiednia dawka związku o wzorze 1, 2 lub 3 przy podawaniu dożylnym dla małpy wynosi 1,0 do 4,0 mg/kg wagi ciała, a dla człowieka 0,2 do 3,0 mg/kg wagi ciała, a najkorzystniej 0,5 do 1,5 mg/kg wagi ciała. Ilości te podane są w odniesieniu do wagi kationu, który stanowi składnik czynny. Dawka przy podawaniu domięśniowym jest dwa do czterech razy większa od dawki dożylniej. Związki o wzorze 1 podaje się zazwyczaj ponownie co 5 do 20 minut, korzystnie 5 do 15 minut, po pierwszym podaniu lub

stosuje się ciągłą infuzję w zależności od pożądanego czasu trwania blokady mięśniowej, co określają anestezjolog i chirurg zajmujący się pacjentem.

Działanie związków można zlikwidować stosując znane środki antycholinesterazowe, takie jak neostygmina i edrofonium, przy czym nie występują efekty uboczne związane ze stosowaniem środków o depolaryzacyjnym mechanizmie działania. Tak więc związki o wzorze 1, 2 lub 3 są użyteczne jako środki wywołujące krótkotrwałą blokadę nerwowo-mięśniową, nadające się do stosowania dla ssaków, np. ludzi lub małp, w dożylniej dawce 0,05 do 4,0 mg/kg wagi ciała ssaka.

Związkom można nadawać postać farmakologicznych preparatów do podawania pozajelitowego. Preparatem może być wodny i niewodny roztwór albo wodna lub niewodna emulsja, w farmakologicznie dopuszczalnej cieczy lub mieszaninie cieczy, która może zawierać środki bakteriostatyczne, przeciwutleniające, bufor, środki zagęszczające, środki zawiesinotwórcze i inne farmakologicznie dopuszczalne środki pomocnicze. Takie preparaty mają na ogół postać dawek jednostkowych, np. ampułek lub jednorazowych przyrządów do wstrzyknięć albo dawek wielokrotnych, np. w butlach, z których można pobierać odpowiednią ilość środka. Wszystkie takie preparaty powinny być sporządzone sterylne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć postać proszku, np. dawki jednostkowej w zamkniętej fiolce, do której za pomocą igły można wprowadzić sterylną wodę lub inny farmakologicznie dopuszczalny sterylny ciekły nośnik. Dawką jednostkową odpowiednią do wywołania blokady nerwowo-mięśniowej u ssaków, np. ludzi lub małp, jest dawka około 10 mg do 400 mg, najkorzystniej 50 do 300 mg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jeśli jest to celowe, można również podawać łącznie z innymi środkami niedepolaryzującymi, takimi jak wymienione powyżej. Tak więc odpowiedni preparat farmakologiczny do podawania pozajelitowego korzystnie zawiera 10 do 400 mg związku o wzorze 1, 2 lub 3 w roztworze. Prostym i korzystnym preparatem jest roztwór związku o wzorze 1, 2 lub 3 w wodzie, który można otrzymać rozpuszczając po prostu związek w uprzednio sterylizowanej czystej wodzie, tj. pozbawionej czynników gorączkotwórczych, w warunkach aseptycznych i sterylizując roztwór.

Związki o wzorze 1, 2 lub 3 można także podawać przez infuzję w roztworze dekstrozy lub soli, np. w roztworze Ringersa. Związki te można też podawać w innych rozpuszczalnikach, takich jak alkohol, glikol polietylenowy i dwumetylosulfotlenek. Można także podawać je domięśniowo w postaci zawiesiny.

Badania farmakologiczne. Związki HH 110, HH 177, HH 121 i HH 35 rozpuszcza się osobno w 0,9% solance do uzyskania stężenia 2 mg/ml. Małpy Cynomolgus usypia się stosując halotan, podtlenek azotu i tlen, utrzymując stężenie halotanu wynoszące 1,0 %. W celu wprowadzenia leku i rejestracji ciśnienia tętniczego krwi umieszcza się w naczyniach udowych cewki tętnicze i żyłne. Doprowadzenie tlenu do płuc realizuje się za pomocą rurki dotchawicznej. Drgawkowe i tępcowe skurcze mięśnia pierszelowego wywołuje się pośrednio poprzez nerw kulszowy. Jednocześnie wykonuje się zapis elektrokardiograficzny ciśnienia tętniczego krwi (odprowadzenie I), liczby skurczów serca na minutę i czynność mięśnia.

Jak przedstawiono w tablicy, poszczególne związki podano 4–6 zwierzętom. Cztery dodatkowe zwierzęta

otrzymały chlorek sukcyńlocholiny lub chlorek d-tubokuraryny jako związki kontrolne. W tablicy podano zakres dawki wymaganej dla uzyskania 95% blokady reakcji skurczowej przedniego mięśnia piszczelowego w wyżej podanych warunkach narkozy w przypadku poszczególnych grup zwierząt otrzymujących poszczególne leki.

W tablicy podano także zakres czasu działania każdego ze związków w przypadku poszczególnych grup zwierząt. Czas działania jest zdefiniowany jako okres upływający od chwili wstrzyknięcia leku do chwili pełnego powrotu reakcji skurczowej przedniego mięśnia piszczelowego.

Czas działania tych związków u małp bardziej wskazuje na przewidywany czas działania u ludzi niż dane uzyskane w badaniach na innych gatunkach zwierząt, takich jak koty i psy, z następującej przyczyny. Uważa się, że związki ulegają rozpadowi (hydrolizie) pod wpływem enzymu (cholinesterazy plazmy) obecnego u człowieka, małpy, kota i psa. Przyjmuje się też, że szybkość rozkładu związku przez ten enzym jest głównym czynnikiem decydującym o czasie działania związku w organizmie.

Działanie cholinesterazy plazmy małpy znane jest jako najbardziej zbliżone do analogicznego działania w przypadku człowieka (patrz Hobbiger i Peck, British Journal of Pharmacology 37: 258—271, 1969).

Tablica

Siła działania wybranych związków wywołujących blokadę nerwowo-mięśniową w przypadku małp *Cynomolgus*

Związek	Liczba badanych zwierząt	ED ₉₅ *) (mg kationu/kg)	Zakres czasu działania (minuty od chwili wstrzyknięcia do chwili powrotu reakcji)
HH 110	6	0,5—1,0	5—8
HH 177	4	0,5—1,0	8—12
HH 121	6	2,0—4,0	4—6
HH 35	4	2,0—4,0	3—5
sukcyńlocholina	4	1,0—2,0	4—6
d-tubokuraryna	4	0,2—0,4	30—50

*) ED₉₅ oznacza dawkę niezbędną dla wywołania 95% blokady reakcji skurczowej przedniego mięśnia piszczelowego wywoływanej pośrednio przez nerw kulszowy przy częstotliwości 0,15 Hz.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Wytwarzanie dwuchloru m-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1-(3,4,5-trójmetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (HH 110).

1. Wytwarzanie m-fenylenodwupropionianu srebrowego.

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu m-fenylenodwupropionowego, 60 ml wody i 40 ml 1 N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytwarza się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, odsączony osad przemywa wodą, ponow-

nie odsącza i susza. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy proszek lekko zabarwiony. Proszek ten rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie 5'-metoksylaudozyny (związek o wzorze 8).

3,4-dwumetoksyfenyloetyloaminę i kwas 3,4,5-trójmetoksyfenylooctowy ogrzewa się razem w kolbie w temperaturze 165—190° do momentu ustania wydzielania się pęcherzyków wody. Produkt, 3,4,5-trójmetoksybenzyloacetylohomowatrylaminę, rekrystalizuje się z metanolu. Wydajność 80%. Temperatura topnienia 94°.

3,9 g (10 milimoli) 3,4,5-trójmetoksyfenyloacetylohomowatrylaminy w 15 ml toluenu i 5 ml POCl₃ utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Osadzone na dnie substancje półstałe oddziela się ostrożnie (nadmiar POCl₃) i wydziela wolną zasadę przez dodanie nadmiaru NaOH i ekstrakcję benzenem. Produkt, 1-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dihydroizochinolinę, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wraz z nadmiarem jodku metylu i acetonem lub benzenem. Wytrąca się czwartorzędową sól, jodek 1-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-3,4-dihydroizochinolinowy o temperaturze topnienia 224°.

5,1 g (10 milimoli) jodku 1-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-3,4-dihydroizochinolinowego rozpuszcza się w 80 ml H₂O i 16 ml stężonego HCl. Do wrzącego, mieszanego roztworu dodaje się w małych porcjach 1,1 g pyłu Zn. Żółte zabarwienie zanika (czas reakcji 15—20 minut). Mieszaninę przesącza się na gorąco w celu usunięcia nieprzereagowanego cynku i alkaliczuje stężonym NaOH.

Odsączenie częściowo wytrąconego wodorotlenku cynkowego jest niepraktyczne, toteż dla uniknięcia tworzenia się emulsji całą mieszaninę wytrząsa się ostrożnie z chloroformem. Pozostałość roztworu chloroformowego rozpuszcza się ponownie w eterze i odsącza nierozpuszczalne w eterze substancje. Pozostałość eterowa nie krystalizuje po odstawieniu. Aminy ta jest żywcowatą substancją twardniejącą podczas stania. Surową aminę stosuje się w następnym etapie.

3. Wytwarzanie bromku N-(3-chloropropyl)-5'-metoksylaudozynowego (związek o wzorze 9).

1,4 g (4 milimole) 5'-metoksylaudozyny rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie, 1,2 g 1-bromo-3-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, po czym odstawia się ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej 5'-metoksylaudozyny wykrywalna jest w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu).

Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywcowatą sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

4. Wytwarzanie m-fenylenodwupropionianu N-propyl-5'-metoksylaudozyny (HH 110) (związek o wzorze 10). (reakcja tworzenia estrów Horenssteina-Pahlicke).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)-5'-metoksylaudozynowego, 0,85 g (4 milirównoważniki) m-fenylenodwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10—15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia

sól srebrową rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej (90°C) w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 3.

Bezpostaciową pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia z izopropanolem (około 40 ml), a następnie odsącza na gorąco w celu usunięcia śladów mechanicznych zanieczyszczeń. Z przesącza wytrącają się w temperaturze pokojowej żywiczne substancje, których wytrącanie przebiega do końca po pozostawieniu przesącza w ciągu nocy w temperaturze około -3°. Ciecz znad osadu dekantuje się, a osad rozciera dwukrotnie w octanie etylu. Żywica przybiera wtedy postać półstałej substancji, dającej się odsączyć. Po dokładnym wysuszeniu w temperaturze 75°C substancja żywiczna ulega zestaleniu. Prawdopodobnie w tym stanie zatrzymuje ona jeszcze wodę w zmiennej ilości. Wydajność 1 g (około 40%). Wydajności są różne dla różnych partii produktu. Temperatura topnienia (z rozkładem) 80–90°.

Analiza %	Obliczono %	Znaleziono %
C	52,99	53,22
H	6,46	5,94
N	1,99	2,00
J	18,06	19,38

W obliczeniach uwzględniono 2 H₂O na grupę czwartorzędową.

Przykład II. Wytwarzanie dwuchloru p-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1-(3,4,5-trójmetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (HH 177).

1. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu srebrowego.

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu p-fenylenodwupropionowego (firmy Aldrich), 60 ml wody i 40 ml 1 N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytrąca się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, odsączony osad przemywa wodą, ponownie odsącza i suszy. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy, lekko zabarwiony proszek, który rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie 5'-metoksylaundanozyny (związek o wzorze 8).

3,4-dwumetoksyfenyloetyloaminą i kwas 3,4,5-trójmetoksyfenylooctowy ogrzewa się razem w kolbie w temperaturze 165–190° do momentu ustania wydzielania się pęcherzyków wody. Produkt, 3,4,5-trójmetoksybenzyloacetylohomowetratylaminę, rekrytalizuje się z metanolem. Wydajność 80%. Temperatura topnienia 94°.

3,9 g (10 milimoli) 3,4,5-trójmetoksyfenyloacetylohomowetratylaminy w 15 ml toluenu i 5 ml POCl₃ utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Osadzie na dnie substancje półstałe oddziela się ostrożnie (nadmiar POCl₃) i wydziela wolną zasadę przez dodanie nadmiaru NaOH i ekstrakcję benzenem. Produkt, 1-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-3,4-dihydroizochinolinę, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wraz z acetonem lub benzenem i nadmiarem jodku metylu. Wytrąca się czwartorzędową sól, jodek 1-

-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-2-metylo-6,7-dwumetylo-3,4-dihydroizochinolinowy o temperaturze topnienia 224°.

5,1 g jodku 1-(3',4',5'-trójmetoksybenzylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksy-3,4-dihydroizochinolinowego rozpuszcza się w 80 ml H₂O i 16 ml stężonego HCl. Do wrzącego, mieszanego roztworu dodaje się w małych porcjach 1,1 g pyłu Zn. Żółte zabarwienie zanika (czas reakcji 15–20 minut). Mieszaninę przesącza się na gorąco w usunięcia nieprzereagowanego cynku i alkalizuje stężonym NaOH. Odsączanie częściowo wytrąconego wodorotlenku cynkowego jest niepraktyczne, toteż w celu uniknięcia tworzenia się emulsji całą mieszaninę wytrząsa się z chloroformem. Pozostałość roztworu chloroformowego rozpuszcza się ponownie w eterze i odsącza nierozpuszczalne w eterze substancje. Pozostałość eterowa nie krystalizuje po odstawieniu. Amina ta jest żywcowatą substancją twardniejącą podczas stania. Surową aminę stosuje się w następnym etapie.

3. Wytwarzanie bromku N-(3-chloropropyl)-5'-metoksylaundanozyny (związek o wzorze 9).

1,4 g (4 milimole) 5'-metoksylaundanozyny rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie. 1,2 g 1-bromo-3-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, po czym odstawia się ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej laundanozyny wykrystalizowuje, lecz w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu).

Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywcowatą sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

4. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu N-propylo-5'-metoksylaundanozyny (HH 177) (związek o wzorze 11) (reakcja tworzenia estrów Horensteina-Pahlicko).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)-5'-metoksylaundanozyny, 0,85 g (4 milirównoważniki) p-fenylenodwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10–15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia sól srebrowa rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej (90°C) w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 4.

Bezpostaciową pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia z izopropanolem (około 40 ml), a następnie odsącza na gorąco w celu usunięcia śladów mechanicznych zanieczyszczeń. Z przesącza wytrącają się w temperaturze pokojowej żywiczne substancje, których wytrącanie przebiega do końca po pozostawieniu przesącza na noc w temperaturze około -3°C. Ciecz znad osadu dekantuje się, a osad rozciera dwukrotnie w octanie etylu. Żywica przybiera wtedy postać półstałej substancji, dającej się odsączyć. Po dokładnym wysuszeniu w temperaturze 75° substancja żywiczna ulega zestaleniu. Prawdopodobnie w tym stanie zatrzymuje ona jeszcze wodę w zmiennej ilości. Wydajność 1 g (około 40%). Wydajności są różne dla różnych partii produktu. Temperatura topnienia (z rozkładem) 80–90°.

11

Przykład III. Wytwarzanie dwuchloru p-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1- (3,4-dwumetoksybenzyl)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (HH 121).

1. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu srebrowego.

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu p-fenylenodwupropionowego (firmy Aldrich), 60 ml wody i 40 ml 1 N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytrąca się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, odsączony osad przemycza wodą, ponownie odsącza i suszy. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy, lekko zabarwiony proszek, który rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie bromku N-(3-chloropropyl)laudanozyniowego (związek o wzorze 12).

1,4 g (4 milimole) laudanozyny (firmy Aldrich) rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie. 1,2 g 1-bromo-3-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, a następnie odstawia ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej laudanozyny wykrystalizowuje, lecz w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu).

Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywicową sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

3. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu N-propylolaudanozyny (HH 121) (związek o wzorze 13) (reakcja tworzenia estrów Horensteina-Pahllicka).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)laudanozyniowego, 0,85 g (4 milirównoważniki) p-fenylenodwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10–15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia sól srebrowa rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 5.

Bezpostaciową pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia z izopropanolem (około 40 ml), a następnie odsącza na gorąco w celu usunięcia śladów mechanicznych zanieczyszczeń. Z przesącza wytrącają się w temperaturze pokojowej żywiczne substancje, których wytrącanie przebiega do końca po pozostawieniu przesącza na noc w temperaturze około –3°C. Ciecz z nad osadu dekantuje się, a osad rozciera dwukrotnie w octanie etylu. Żywica przybiera wtedy postać półstałej substancji, dającej się odsączyć. Po dokładnym wysuszeniu w temperaturze 75° substancja żywiczna ulega zestaleniu. Prawdopodobnie w tym stanie zatrzymuje ona jeszcze wodę w zmiennej ilości. Wydajność 1 g (około 40%). Wydajności są różne dla różnych partii produktu. Temperatura topnienia (z rozkładem) 80–90°.

12

Analiza	Obliczono %	Znaleziono %
C	53,57	53,62
H	6,44	6,06
N	2,08	2,10
J	18,87	18,87

W obliczeniach uwzględniono 2H₂O na grupę czwartorzędową.

Przykład IV. Wytwarzanie dwuchloru m-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1- (3,4-dwumetoksybenzyl)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (HH 35).

1. Wytwarzanie m-fenylenodwupropionianu srebrowego.

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu m-fenylenodwupropionowego (firmy Aldrich), 60 ml wody i 40 ml 1N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytrąca się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, a odsączony osad przemycza wodą, ponownie odsącza i suszy. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy, lekko zabarwiony proszek. Proszek ten rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie bromku 3-chloropropylolaudanozyniowego (związek o wzorze 12).

1,4 g (4 milimole) laudanozyny (firmy Aldrich) rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie. 1,2 g 1-bromo-3-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, a następnie odstawia się ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej laudanozyny wykrystalizowuje, lecz w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu). Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywicową sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

3. Wytwarzanie m-fenylenodwupropionianu N-propylolaudanozyny (HH 35) (związek o wzorze 14) (reakcja tworzenia estrów Horensteina-Pahllicka).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)laudanozyniowego, 0,85 g (4 milirównoważniki) m-fenylenodwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10–15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia sól srebrowa rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej w temperaturze 90°C w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 6.

Bezpostaciową pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia z izopropanolem (około 40 ml), a następnie odsącza na gorąco w celu usunięcia śladów mechanicznych zanieczyszczeń. Z przesącza wytrącają się w temperaturze pokojowej żywiczne substancje, których wytrącanie przebiega do końca po pozostawieniu przesącza na noc w temperaturze około –3°C. Ciecz z nad osadu dekantuje się, a osad rozciera dwukrotnie w octanie etylu. Żywica przy-

biera wtedy postać półstałej substancji, dającej się odsączyć. Po dokładnym wysuszeniu w temperaturze 75°C substancja żywiczna ulega zestaleniu. Prawdopodobnie w tym stanie zatrzymuje ona jeszcze wodę w zmiennej ilości. Wydajność 1 g (około 40%). Wydajności są różne dla różnych partii produktu. Temperatura topnienia (z rozkładem) 80–90°.

Przykład V. Wytwarzanie dwuchloru p-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1- (3,4-dwumetoksybenzylo)- 5,6,7-trójetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (LL 37).

1. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu srebrowego

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu p-fenylenodwupropionowego, 60 ml wody i 40 ml 1 N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytrąca się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, odsączony osad przemywa wodą, ponownie odsącza i suszy. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy proszek lekko zabarwiony. Proszek ten rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie 5-metoksylaundanozyny [N-metylo-1- (3,4-dwumetoksybenzylo)-5,6,7-trójetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinii] (związek o wzorze 15).

2,3,4-trójetoksyfenyloetyloaminę i kwas 3,4-dwumetoksyfenylooctowy ogrzewa się razem w kolbie w temperaturze 165–190° do momentu ustania wydzielania się pęcherzyków wody. Produkt, N-(3,4-dwumetoksyfenyloacetylo)-2,3,4-trójetoksyfenyloetyloamina, rekrytalizuje się z metanolu. Wydajność 80%. Temperatura topnienia 101°.

3,9 g (10 milimoli) N-(3,4-dwumetoksyfenyloacetylo)-2,3,4-trójetoksyfenyloetyloaminy w 15 ml toluenu i 5 ml POCl₃ utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Osadzie na dnie substancje półstałe oddziela się ostrożnie (nadmiar POCl₃) i wydziela wolną zasadę przez dodanie nadmiaru NaOH i ekstrakcję benzenem. Produkt, 1-(3',4'-dwumetoksybenzylo)-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydrochinolinę, utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wraz z nadmiarem jodku metylu i acetonem lub benzenem. Wytrąca się czwartorzędowa sól, jodek 1-(3',4'-dwumetoksybenzylo)-2-metylo-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydroizochinolinowy o temperaturze topnienia 165°.

5,1 g (10 milimoli) jodku 1-(3',4'-dwumetoksybenzylo)-2-metylo-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydroizochinolinowego rozpuszcza się w 80 ml H₂O i 16 ml stężonego HCl. Do wrzącego, mieszanego roztworu dodaje się w małych porcjach 1,1 g pyłu Zn. Żółte zabarwienie zanika (czas reakcji 15–20 minut). Mieszaninę przesącza się na gorąco w celu usunięcia nieprzereagowanego cynku i alkaliizuje stężonym NaOH. Odsączanie częściowo wytrąconego wodorotlenku cynkowego jest niepraktyczne, toteż dla uniknięcia tworzenia się emulsji całą mieszaninę wytrąca się ostrożnie z chloroformem. Pozostałość roztworu chloroformowego rozpuszcza się ponownie w eterze i odsącza nierozpuszczalne w eterze substancje. Pozostałość eterowa nie krystalizuje po odstawieniu. Aminę tę jest żywcowatą substancją twardniejącą podczas stania. Surową aminę stosuje się w następnym etapie.

3. Wytwarzanie bromku N-(3-chloropropyl)-5'-metoksylaundanozynowego (związek o wzorze 9).

1,4 g (4 milimole) 5'-metoksylaundanozyny rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie, 1,2 g 1-bromo-3-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, po czym odstawia się ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej 5'-metoksylaundanozyny wykrystalizowuje lecz w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu).

Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywcowatą sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

4. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu N-propyl-5'-metoksylaundanozyny (LL 37) (związek o wzorze 16) (reakcja tworzenia estrów Horensteina-Pahlicke).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)-5-metoksylaundanozynowego, 0,85 g (4 milirównoważniki) dwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10–15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia sól srebrowa rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej (90°C) w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 7.

Bezpostaciową pozostałość utrzymuje się w stanie wrzenia z izopropanolem (około 40 ml), a następnie odsącza na gorąco w celu usunięcia śladów mechanicznych zanieczyszczeń. Z przesączonej wytrącają się w temperaturze pokojowej żywiczne substancje, których wytrącanie przebiega do końca po pozostawieniu przesącza w ciągu nocy w temperaturze około –3°. Ciecz z nad osadu dekantuje się, a osad rozciera dwukrotnie w octanie etylu. Żywica przybiera wtedy postać półstałej substancji, dającej się odsączyć. Po dokładnym wysuszeniu w temperaturze 75°C substancja żywiczna ulega zestaleniu. Prawdopodobnie w tym stanie zatrzymuje ona jeszcze wodę w zmiennej ilości. Wydajność 1 g (około 40%). Wydajności są różne dla różnych partii produktu. Temperatura topnienia (z rozkładem) 80–90°.

Przykład VI. Wytwarzanie dwuchloru p-fenylenodwupropionianu bis-3- [N-metylo-1- (3,4,5-trójetoksybenzylo)-5,6,7-trójetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu (KK 194).

1. Wytwarzanie p-fenylenopropionianu srebrowego.

Mieszaninę 4,4 g (40 milirównoważników) kwasu p-fenylenodwupropionowego, 60 ml wody i 40 ml 1 N KOH ogrzewa się do stanu wrzenia i jeśli jest to konieczne odczyn jej doprowadza do wartości pH 7,0 za pomocą tego samego kwasu. Do gorącego roztworu żółtej barwy dodaje się 6,8 g (40 milimoli) AgNO₃, w wyniku czego natychmiast wytrąca się ciężki osad. Mieszaninę chłodzi się i przesącza, odsączony osad przemywa wodą, ponownie odsącza i suszy. Wydajność ilościowa. Produktem jest bezpostaciowy proszek lekko zabarwiony. Proszek ten rozdrabnia się przed użyciem w następnym etapie.

2. Wytwarzanie 5,5'-dwumetoksylaundanozyny (związek o wzorze 17).

2,3,4-trójetoksyfenyloetyloaminę i kwas 3,4,5-trójetoksyfenylooctowy ogrzewa się razem w kolbie w temperaturze 165–190° do momentu ustania wydzielania się

pęcherzyków wody. Produkt, N-(3,4,5-trójetoksyfenyloacetylo)-2,3,4-trójetoksyfenyloetyloamina, rekrystalizuje się z metanolu. Wydajność 80%. Temperatura topnienia 85°.

3,9 g (10 milimoli) N-(3,4,5-trójetoksyfenyloacetylo)-2,3,4-trójetoksyfenyloetyloaminy w 15 ml toluenu i 5 ml POCl₃ utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Osadzie na dnie substancje powstałe oddziela się ostrożnie (nadmiar POCl₃) i wydziela wolną zasadę przez dodanie nadmiaru NaOH i ekstrakcję benzenem. Produkt, 1-(3',4',5'-trójetoksybenzylo)-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydroizochinolinę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną wraz z nadmiarem jodku metylu i acetonem lub benzenem. Wytrąca się czwartorzędowa sól, jodek 1-(3',4',5'-trójetoksybenzylo)-2-metylo-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydroizochinolinowy o temperaturze topnienia 181°.

5,1 g (10 moli) jodku 1-(3',4',5'-trójetoksybenzylo)-2-metylo-5,6,7-trójetoksy-3,4-dihydroizochinolinowego rozpuszcza się w 80 ml H₂O i 16 ml stężonego HCl. Do wrzącego mieszanego roztworu dodaje się w małych porcjach 1,1 g pyłu Zn. Żółte zabarwienie zanika (czas reakcji 15–20 minut). Mieszaninę przesącza się na gorąco w celu usunięcia nieprzereagowanego cynku i alkalizuje stężonym NaOH. Odsączanie częściowo wytrąconego wodorotlenku cynkowego jest niepraktyczne, toteż dla uniknięcia tworzenia się emulsji całą mieszaninę wytrząsa się ostrożnie z chloroformem. Pozostałość roztworu chloroformowego rozpuszcza się ponownie w eterze i odsącza nierozpuszczalne w eterze substancje. Pozostałość eterowa nie krystalizuje po odstawieniu. Amina ta jest żywcowatą substancją twardniejącą podczas stania. Surową aminę stosuje się w następnym etapie.

3. Wytwarzanie bromku N-(3-chloropropyl)-5,5'-dwumetoksylaundanozynowego.

1,4 g (4 milimole) 5,5'-dwumetoksylaundanozyny rozpuszcza się w 8 ml dwumetyloformamidu stosując lekkie ogrzewanie. 1,2 g 1-bromo-2-chloropropanu (około 100% nadmiar) dodaje się do mieszaniny, po czym odstawia się ją na okres 5 dni w temperaturze pokojowej (czasem część nieprzereagowanej 5,5'-dwumetoksylaundanozyny wykrysztalizuje lecz w końcu ulega ponownemu rozpuszczeniu).

Na roztwór o czerwono-pomarańczowej barwie działa się dużą ilością eteru, a wytrąconą żywcowatą sól czwartorzędową dekantuje się i sporządza z niej papkę w świeżym eterze. Po upływie 1 dnia stania w eterze otrzymuje się ciało stałe o niskiej temperaturze topnienia. Wydajność 1,6 g, około 80% wydajności teoretycznej.

4. Wytwarzanie p-fenylenodwupropionianu N-propyl-5'-metoksylaundanozyny (KK 194) (związek o wzorze 18) (reakcja tworzenia estrów Horensteina-Pahlicke).

Mieszaninę 2,1 g (4 milimole) bromku N-(3-chloropropyl)-5,5'-dwumetoksylaundanozynowego, 0,85 g (4 milirównoważniki) p-fenylenodwupropionianu srebrowego i około 150 ml wody utrzymuje się w stanie wrzenia w otwartej zlewce w ciągu około 10–15 minut, stosując od czasu do czasu ręczne mieszanie. W temperaturze wrzenia sól srebrowa rozpuszcza się nieco i reaguje z czwartorzędowym bromkiem. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, przesącza i wodny roztwór odparowuje do sucha w dużym naczyniu na łaźni parowej. Pozostałość ogrzewa się nadal na łaźni parowej (90°C) w ciągu około 2 godzin, po upływie których zachodzi całkowite przegrupowanie do estru. Reakcja przedstawiona jest na schemacie 8.

Przykład VII. W procesie wymiany jonowej drogą reakcji HH 110 z metylosulfonianem srebrowym wytwarza się dwumetylosulfonian m-fenylenodwupropionianu bis-3-[N-metylo-1-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu.

Dwuchlorek HH 110 oraz metylosulfonian srebrowy rozpuszcza się w acetonitrylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut do otrzymania osadu chlorku srebrowego. Mieszaninę przesącza się przez sączek w celu oddzielenia chlorku srebrowego, w wyniku czego sól metylosulfonianowa pozostaje w roztworze. Acetonitryl poddaje się następnie odparowaniu. Produkt rozpuszcza się w etanolu i przesącza w celu usunięcia resztek chlorku srebrowego, a następnie odparowuje się etanol.

Przykład VIII. Wytwarzanie tetrahydratu dwujodku m-fenylenodwupropionianu bis-3-[N-metylo-1-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinio] propylu.

3,2 g jodku N-(3-hydroksypropyl)-5'-metoksylaundanozynowego rozpuszcza się w bezwodnym acetonitrylu i dodaje 4 g sita molekularnego nr 4'. Mieszaninę miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje 0,78 g dwuchlorku m-fenylenodwupropionylu (otrzymanego w reakcji chlorku tionylu ze znanym kwasem m-fenylenodwupropionowym, F.S. Kipping, J.Chem.Soc., 53, 21 (1888)) oraz jeszcze 4 g sita molekularnego nr 4'. Mieszaninę miesza się w ciągu 24–48 godzin w temperaturze pokojowej, przesącza i odparowuje do sucha otrzymując olej ciemnobrązowej barwy, który rozpuszcza się w gorącym metanolu i wytrąca ponownie przez oziębienie w postaci oleju jasnobrązowej barwy. Olej po wysuszeniu została się w bezpostaciowe ciało stałe jasnobrązowej barwy. Wydajność 60%. Ten tok postępowania stosuje się także do wytwarzania zbliżonych związków, stosując dwuchlorek p-fenylenodwupropionylu zamiast izomeru meta oraz jodek N-(3-hydroksypropyl)laudanozynowy zamiast jodku 5'-metoksylaundanozynowego.

Przykład IX. Wytwarzanie jodku N-(3-hydroksypropyl)-5'-metoksylaundanozynowego.

1 g 5'-metoksylaundanozyny (J. Russel Flack, L.L. Miller i F.R. Stermits — Tetrahedron, 30, 931 (1974) w 20 ml bezwodnego acetonitrylu i 1,2 g 1-jodopropanolu-3 (S. Wawzonek, J.Org.Chem., 25, 2068 (1968) utrzymuje się w ciągu 24 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę przesącza się, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje eter, w wyniku czego wytrąca się oleiste ciało stałe żółtej barwy. Po zdekantowaniu eteru i wysuszeniu pozostałości w temperaturze 60° otrzymuje się z wydajnością ilościową proszek barwy żółtej.

Ten sam tok postępowania stosuje się dla wytworzenia jodku N-(3-hydroksypropyl)laudanozynowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych soli n- lub p-fenylenodwualkanokarboksylanów bis-tetrahydroizochinolinio-alkilowych o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki B i C oznaczają ugrupowania o ogólnym wzorze 4, w którym m oznacza liczbę 2, 3 lub 4, n oznacza liczbę 2, 3 lub 4, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ i R₇ są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkoksylowe o 1–4 atomach węgla, Y oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a X[–] oznacza równoważnik farmakologicznie dopuszczalnego anionu, przy czym co najmniej jeden z

podstawników R_1 — R_4 oznacza grupę alkoksylową i co najmniej jeden z podstawników R_5 — R_7 oznacza grupę alkoksylową, znamienny tym, że sól o ogólnym wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 6, gdzie n , m , Y , R_1 — R_7 i X^- mają wyżej podane znaczenie, i jeden z podstawników Q i Q' oznacza atom chlorowca a drugi grupę soli kwasu karboksylowego albo jeden z podstawników Q i Q' oznacza grupę hydroksylową, a drugi grupę halogenku kwasowego i ewentualnie przegrupowuje się otrzymaną sól w sól o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że przegrupowuje się sól o wzorze 7, gdzie m , n , Y , R_1 — R_7 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a Q oznacza atom chlorowca.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że stosuje się sól, w której Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

4. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że sól ogrzewa się.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że sól ogrzewa się w temperaturze od 90°C do 140°C .

6. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że sól o wzorze 7 wytwarza się poddając reakcji sól srebrną anionu z halogenkiem kationu.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że jako halogenek stosuje się bromek.

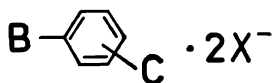
8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się chlorek kwasowy.

9. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku.

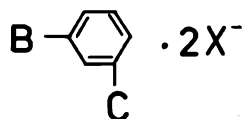
10. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 5, gdzie X oznacza anion jodkowy, metanosulfonianowy, tolueno-4-sulfonianowy, bromkowy, chlorkowy, siarczanowy, fosforanowy, wodorofosforanowy, octanowy lub propionianowy, a Q , n , Y i R_1 — R_7 mają znaczenie podane w zastrz. 1.

11. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substraty stosuje się związki o wzorach 5 i 6, gdzie m oznacza liczbę 2, n oznacza liczbę 3, Y oznacza grupę metylową, jeden lub dwa z podstawników R_1 — R_4 oznaczają atom wodoru a pozostałe oznaczają grupy metoksyłowe i dwa lub trzy z podstawników R_5 — R_7 oznaczają grupy metoksyłowe, przy czym dwa z nich oznaczają grupy metoksyłowe pozostały oznacza atom wodoru, a Q , Q' i X mają znaczenie podane w zastrz. 1.

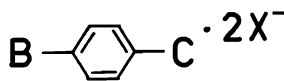
12. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substraty stosuje się związki o wzorach 5 i 6, gdzie m oznacza liczbę 2, n oznacza liczbę 3, Y oznacza grupę metylową, R_1 i R_4 oznaczają atomy wodoru, R_2 i R_3 oznaczają grupy metoksyłowe, a R_5 , R_6 i R_7 oznaczają grupy metoksyłowe znajdujące się w położeniu 3, 4, 5 pierścienia fenyłowego, a Q , Q' i X mają znaczenie podane w zastrz. 1.



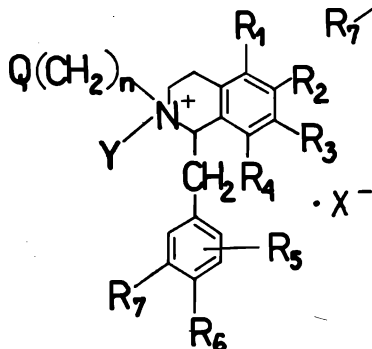
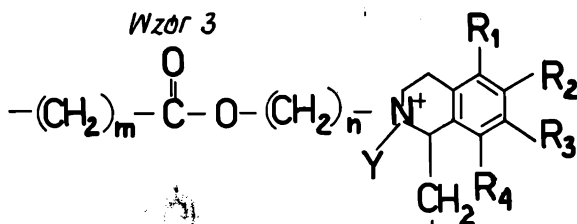
Wzór 1



Wzór 2

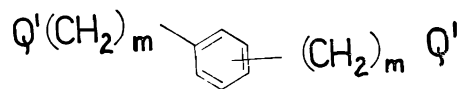


Wzór 3

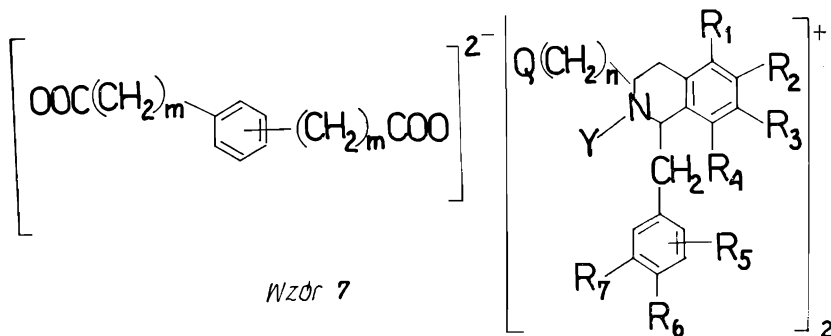


Wzór 5

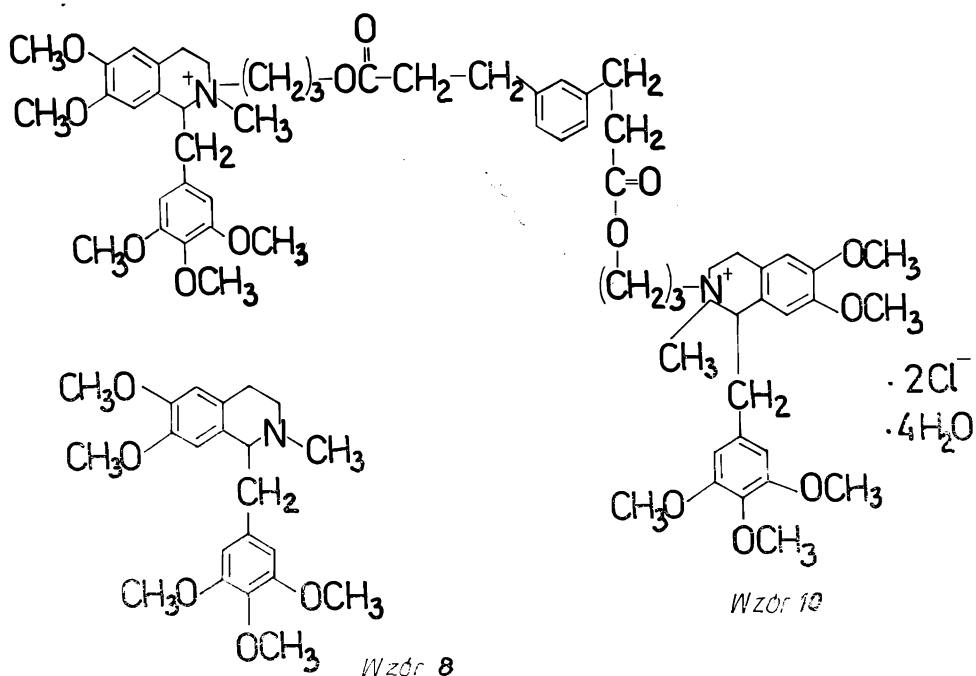
Wzór 4



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 10

Wzór 8

