

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) **PATENTSCHRIFT** A5

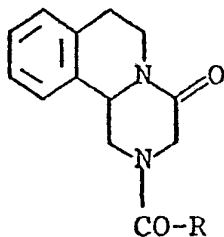
(11)

621 787

(21) Gesuchsnummer:	15881/75	(73) Inhaber:	Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Darmstadt 1 (DE)
(22) Anmeldungsdatum:	05.12.1975		
(30) Priorität(en):	07.12.1974 DE 2457971	(72) Erfinder:	Dr. Jürgen Seubert, Darmstadt (DE)
(24) Patent erteilt:	27.02.1981		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	27.02.1981	(74) Vertreter:	Bovard & Cie., Bern

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino-isochinolin-Derivaten.

(57) Verbindungen der Formel I



I

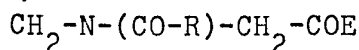
worin E OH, Alkylsulfonyloxy mit 1 - 6 C-Atomen, Arylsulfonyloxy mit 6 - 10 C-Atomen, Acyloxy mit 1 - 7 C-Atomen, wobei sich der Acylrest von einer Carbonsäure ableitet, Tetrahydropyranyl-2-oxy, Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Cl, Br oder J bedeutet.

Die Verbindungen besitzen bei guter Verträglichkeit hervorragende parasitologische und pharmakologische Eigenschaften. Sie sind u.a. als wertvolle Anthelmintica wirksam und entfalten insbesondere ein breites Wirkungsspektrum gegen Cestoden und Trematoden. Ferner können psychotrope und blutdruckbeeinflussende Eigenschaften auftreten.

worin -CO-R einen Acylrest einer Carbonsäure bedeutet, in welchem der Rest R Wasserstoff bedeutet oder bis zu 25 C-Atome enthält werden hergestellt durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel II unter HE absaltenden Bedingungen

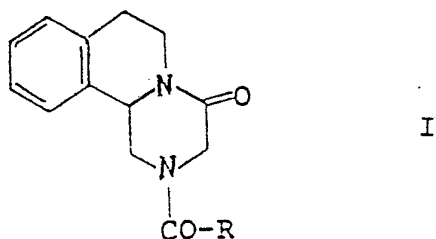


II

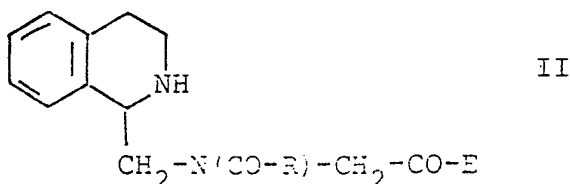


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin COR einen Acylrest einer Carbonsäure bedeutet, in welchem der Rest R Wasserstoff bedeutet oder bis zu 25 C-Atome enthält und eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe, die ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Keto-Sauerstoff, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, Amino, Carboxy, Phenyl, Halophenoxy und/oder Thienylmercapto substituiert sein kann; eine 4-Oximinocyclohexylgruppe; eine Phenoxy- oder Äthoxycarbonylgruppe; eine ein- oder mehrfach durch Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 4 C-Atomen, Dialkylamino mit Alkylgruppen mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Acylamino mit bis zu 18 C-Atomen, Alkylmercapto mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 C-Atomen im alkoholischen Bestandteil, Benzylidenamino, Benzylamino, o-Hydroxybenzylidenamino und/oder 2-Hydroxybenzylamino substituierte Phenylgruppe; eine Naphthylgruppe; einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit jeweils 5 oder 6 Ringgliedern, der ein- oder mehrfach durch Oxo- oder N-Oxido-Sauerstoff, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Amino und/oder Nitro substituiert und/oder mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder eine 1-Formylpiperidylgruppe bedeutet sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

E OH, Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen, Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen, Acyloxy mit 1-7 C-Atomen, wobei sich der Acylrest von einer Carbonsäure ableitet, Tetrahydropyrazinyl-2-oxy, Alkoxy mit 1-4 C-Atomen, Cl, Br oder J bedeutet und

COR die bei Formel I angegebene Bedeutung hat, unter HE-absaltenden Bedingungen cyclisiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine Aminogruppe zu einer Acylaminogruppe mit bis zu 18 C-Atomen acyliert.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine Aminogruppe zu einer Monoalkylaminogruppe mit bis zu

4 C-Atomen oder zu einer Dialkylaminogruppe mit Alkylgruppen mit jeweils bis zu 4 C-Atomen alkyliert.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine Oxogruppe im Rest R zu einer Hydroxygruppe reduziert.

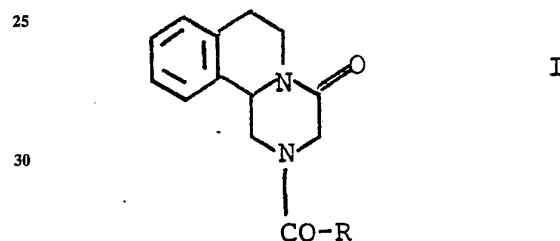
6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine Oximinogruppe zu einer Aminogruppe reduziert.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I eine C-C-Doppelbindung im Rest R zu einer C-C-Einfachbindung reduziert.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Base der Formel I in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

Verfahren zur Herstellung von 2-Acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino-isochinolin-Derivaten

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer 2-Acyl-4-oxo-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin COR einen Acylrest einer Carbonsäure bedeutet, in welchem der Rest R Wasserstoff bedeutet oder bis zu 25 C-Atome enthält und eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe, die ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, Keto-Sauerstoff, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Acyloxy mit bis zu 4 C-Atomen, Amino, Carboxy, Phenyl, Halophenoxy und/oder Thienylmercapto substituiert sein kann; eine 4-Oximinocyclohexylgruppe; eine Phenoxy- oder Äthoxycarbonylgruppe; eine ein- oder mehrfach durch Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 4 C-Atomen, Dialkylamino mit Alkylgruppen mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Acylamino mit bis zu 18 C-Atomen, Alkylmercapto mit bis zu 4 C-Atomen, Nitro, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 C-Atomen im alkoholischen Bestandteil, Benzylidenamino, Benzylamino, o-Hydroxybenzylidenamino und/oder 2-Hydroxybenzylamino substituierte Phenylgruppe; eine Naphthylgruppe; einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rest mit jeweils 5 oder 6 Ringgliedern, der ein- oder mehrfach durch Oxo- oder N-Oxido-Sauerstoff, Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, Halogen, Amino und/oder Nitro substituiert und/oder mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder eine 1-Formylpiperidylgruppe bedeutet, sowie der physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Eine ähnliche Verbindung (entsprechend Formel I, aber mit R = C₆H₅) ist aus der DE-OS 23 12 134 bekannt.

Der Kürze halber soll nachstehend die Bezeichnung «-HPI» für «-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolin» verwendet werden. Demnach können die Verbindungen der Formel I als «2-Acyl-HPI» bezeichnet werden.

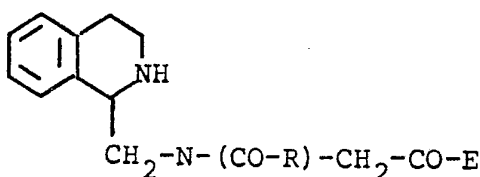
Sie besitzen bei guter Verträglichkeit hervorragende parasitologische und pharmakologische Eigenschaften. Sie sind u.a. als wertvolle Anthelmintica wirksam und entfalten insbeson-

dere ein breites Wirkungsspektrum gegen Cestoden und Trematoden. Ferner können psychotrope und blutdruckbeeinflussende Eigenschaften auftreten. Die Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittel in der Human- und/oder Veterinärmedizin, insbesondere zur Erzielung von anthelmintischen Wirkungen, und auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein neues vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I aufzufinden.

Es wurde gefunden, dass diese Verbindungen mit Hilfe des nachstehend beschriebenen Verfahrens hergestellt werden können.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

E OH, Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen, Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen, Acyloxy mit 1–7 C-Atomen, wobei sich der Acylrest von einer Carbonsäure ableitet, Tetrahydropyran-2-yl, Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, Cl, Br oder J bedeutet und

COR die bei Formel I angegebene Bedeutung hat, unter HE-absplattend Bedingungen cyclisiert.

In dem erhaltenen Produkt kann eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und/oder eine Aminogruppe zu einer Acylaminogruppe mit bis zu 18 C-Atomen acyliert oder zu einer Monoalkylaminogruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder zu einer Dialkylaminogruppe mit Alkylgruppen mit jeweils bis zu 4 C-Atomen alkylert und/oder eine Oxogruppe zu einer Hydroxygruppe oder eine Oximinogruppe zu einer Amino- oder eine C-C-Doppelbindung zu einer C-C-Einfachbindung reduziert werden und/oder eine erhaltene Base der Formel I in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt werden.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet der Rest E eine Gruppe, die bei der Reaktion eliminiert wird. Die Bedeutung dieses Restes ist daher nicht kritisch. Vorzugsweise bedeutet der Rest E OH, Cl oder Br.

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Katalysators, vorzugsweise eines basischen oder sauren Katalysators, sowie vorzugsweise in Anwesenheit oder Abwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und $+300^\circ$ cyclisiert.

Die Auswahl der zu verwendenden Katalysatoren richtet sich im wesentlichen nach der Konstitution des Ausgangsmaterials und der abzuspaltenden Verbindung HE. Im einzelnen eignen sich als Basen z. B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide (z. B. NaOH, KOH, Ba(OH)₂, Ca(OH)₂), -carbonate (z. B. Na₂CO₃, K₂CO₃), -bicarbonate (z. B. NaHCO₃, KHCO₃), -hydride (z. B. NaH, KH), -amide (z. B. NaNH₂, KNH₂, Lithium-, Natrium- oder Kaliumpiperidid oder -diisopropylamid) oder -alkoholate (z. B. Natrium- oder Kaliummethyllat, Natrium- oder Kaliumäthylat, Kalium-tert.-butylat), Organoalkalimetallverbindungen (z. B. Butyllithium, Phenyllithium, Naphthyllithium), ferner die Alkalimetallsalze schwacher Säuren (z. B. Natriumacetat), weiterhin Ammoniak und

primäre, sekundäre und insbesondere tertiäre Amine (z. B. Triäthylamin, Dimethylanilin, Pyridin) und quartäre Basen (z. B. Benzyl-trimethylammonium-hydroxid). Als Säuren sind z. B. geeignet Halogenwasserstoffsäuren wie HF, HCl oder HBr, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure, ferner Lewis-Säuren wie AlCl₃, AlBr₃, BF₃, ZnCl₂, SiCl₄, GaCl₃, GaBr₃, ferner anorganische Säurehalogenide wie PCl₃, PCl₅, SOCl₂, POCl₃, oder wasserabspaltende Mittel, z. B. Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid. Die genannten Säuren und Lewis-Säuren kommen insbesondere für die Cyclisierung der Verbindungen IIb in Betracht, die nach den Methoden der Friedel-Crafts-Alkylierung verläuft.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich für die Cyclisierung von IIa insbesondere Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Äther wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan; Glykoläther wie Äthylenglykolmonomethyl- oder -äthyläther (Methylglykol, Äthylglykol), Äthylenglykoldimethyläther (Diglyme); Ketone wie Aceton; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid (HMPT); Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid; Schwefelkohlenstoff; tertiäre Basen wie Pyridin; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Trichloräthylen.

Kohlenwasserstoffe wie Petroläther, Hexan, Benzol, Toluol oder Xylol. Ferner eignen sich Gemische von Wasser mit einem der genannten Alkohole, z. B. 60%iges Äthanol, ferner Gemische von Wasser mit Aceton oder Dioxan. Für die Cyclisierung von IIb sind die typischen für Friedel-Crafts-Alkylierungen geeigneten Lösungsmittel wie Petroläther, Hexan, Nitrobenzol oder Schwefelkohlenstoff bevorzugt. Diese Verbindungen können auch durch Einwirkung tertiärer Amine in hochsiedenden Alkoholen wie Cyclohexanol cyclisiert werden.

Im einzelnen gelingt die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IIa besonders vorteilhaft in Abwesenheit eines Lösungsmittels durch Erhitzen auf Temperaturen zwischen etwa 120 und 200 , vorzugsweise zwischen 140 und 180° , wobei man bei normalem oder auch vermindertem Druck arbeiten kann. Als Katalysatoren für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IIb sind Flusssäure und AlCl₃ bevorzugt, wobei man entweder einen Überschuss des Cyclisierungsmittels (z. B. HF) als Lösungsmittel oder auch eines der oben genannten zusätzlichen inerten Lösungsmittel verwenden kann. Verbindungen der Formel IIb werden vorzugsweise zwischen etwa 0 und 150° , insbesondere zwischen 20 und 80° cyclisiert.

Es ist auch möglich, eine Verbindung der Formel II (E = OH) zu cyclisieren, indem man sie intermediär, z. B. mit SOCl₂, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triäthylamin oder Pyridin zu dem entsprechenden Chlorid der Formel II (E = Cl) umsetzt und diese Verbindung dann in situ zu einer Verbindung der Formel I weiterreagieren lässt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind nach an sich bekannten Methoden herstellbar.

Verbindungen der Formel II (E = OH) sind beispielsweise erhältlich durch selektive Acylierung entsprechender 1-Carboxymethylaminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline; durch Abwandlung der Carboxylgruppe sind daraus Verbindungen der Formel II, in denen der Rest E eine andere Bedeutung hat, erhältlich. Weiterhin können Verbindungen der Formel II nach verschiedenen Varianten der Pictet-Spengler-Synthese erhalten werden. So kann man z. B. entsprechend substituierte 2-Phenyläthylamine mit Derivaten des 2-Aminoacetaldehyds umsetzen, z. B. mit Verbindungen der allgemeinen Formel E – CO – CH₂ – N(CO – CH₃) – CH₂ – CH(OAlkyl)₂, worin die Alkylgruppen vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen enthalten.

In einem erhaltenen Produkt der Formel I ist es möglich, Nitrogruppen zu Aminogruppen zu reduzieren, zweckmässig

durch katalytische Hydrierung unter den oben angegebenen Bedingungen oder auch auf chemischem Wege, z.B. mit Metallen (wie Eisen, Zink) in Gegenwart von Säuren (wie Salzsäure, Essigsäure) oder mit Zinn(II)chlorid. Eine Oxogruppe im Rest R kann durch Hydrierung oder Umsetzung auf chemischem Wege (z.B. mit Natriumborhydrid) in eine Hydroxygruppe übergeführt werden. Ferner kann man unter an sich bekannten Bedingungen Doppelbindungen zu Einfachbindungen hydrieren.

Erhaltene Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere freie Aminogruppen als Substituenten enthalten, können zu den entsprechenden Monoalkylamino- oder Dialkylaminoverbindungen alkyliert oder zu den entsprechenden Acylverbindungen acyliert werden. Die Alkylierung bzw. Acylierung gelingt z.B. mit den entsprechenden Alkyl- bzw. Acylhalogeniden in Gegenwart von Basen wie Kaliumcarbonat oder Pyridin.

Weiterhin kann man Ketone mit Hydroxylamin in die entsprechenden Oxime überführen und daraus durch Reduktion die entsprechenden Amine erhalten.

Verbindungen der Formel I, die basische Substituenten enthalten, können durch Behandeln mit einer Säure in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze übergeführt werden, z.B. in ihre Hydrochloride, Sulfate, Citrate oder Methansulfonate.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein Asymmetriezentrum und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Zu optisch aktiven Verbindungen der Formel I gelangt man zweckmässig, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder kombiniert mit pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin angewendet werden. Derartige Träger können z.B. aus Kapseln, festen Verdünnungsmitteln oder Füllstoffen, sterilen wässrigen Medien und/oder nicht toxischen organischen Lösungsmitteln bestehen.

Als Darreichungsformen eignen sich z.B. Tabletten und Dragees, Brausetabletten, Kapseln, Granulate, wässrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, Elixiere, Sirupe oder Pasten. Die Formulierungen hierfür werden in bekannter Weise z. B. durch Zusatz der Wirkstoffe zu Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen hergestellt. Die Verbindungen I können in den Formulierungen auch im Gemisch mit anderen Wirkstoffen vorliegen.

Die Applikation der Wirkstoffe der Formel I erfolgt vorzugsweise oral; eine parenterale oder dermale Applikation ist jedoch auch möglich. Die Verbindungen werden vorzugsweise in Dosierungen von etwa 0,01 bis 2500 mg pro Dosierungseinheit appliziert. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 0,01 und 250, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg/kg Körpergewicht.

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$ in Chloroform;

IR = Infrarotspektrum in KBr.

Beispiel 1

a) Man erhitzt 1-(N-Carboxymethyl-N-cyclohexylcarbonylamino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochlorid (erhältlich durch Reaktion von 1-Aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-monohydrochlorid und Chloressigsäure in DMF und anschliessende Acylierung mit Cyclohexancarbonsäurechlorid) 2 Stunden bei 12 Torr auf 150°, kühlt ab und arbeitet mit Wasser und Chloroform auf. Nach dem Abtrennen und Eindampfen der organischen Phase erhält man 2-Cyclohexyl-carbonyl-HPI, F. 136–138°.

Analog erhält man durch Cyclisierung der entsprechenden 1-(N-Carboxymethyl-N-acyl-aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydrochloride:

- 2-Formyl-HPI, F. 206°
- 2-Acetyl-HPI, F. 139°
- 2-Isobutyryl-HPI, F. 120°
- 2-Trimethylacetyl-HPI, F. 150°
- 5 2-(3,3-Dimethyl-n-butyryl)-HPI, F. 113°
- 2-(Heptanoyl)-HPI, F. 90–91°
- 2-(2,2-Dimethylvaleryl)-HPI, F. 129°
- 2-(2-n-Butylhexanoyl)-HPI, F. 96°
- 2-Hexadecanoyl-HPI, F. 101–102°
- 10 2-Dichloracetyl-HPI, F. 151–152°
- 2-Trichloracetyl-HPI, F. 184–185°
- 2-Tris-(chloromethyl)-acetyl-HPI, F. 133–135°
- 2-(2-Methoxyacetyl)-HPI, F. 135°
- 2-(2-Phenylacetyl)-HPI, F. 123–124°
- 15 2-(2-Acetoxy-2-phenylacetyl)-HPI, F. 101–102°
- 2-(4-Chlorphenoxyacetyl)-HPI, F. 159–160°
- 2-(Thienyl-2-mercaptoacetyl)-HPI, F. 89–90°
- 2-Cinnamoyl-HPI, F. 152°
- 2-Phenylpropionyl-HPI, F. 155°
- 20 2-Phenoxy-carbonyl-HPI, F. 136–137°
- 2-Äthoxalyl-HPI, F. 126°
- 2-Cyclopropyl-carbonyl-HPI, F. 148°
- 2-Cyclobutyl-carbonyl-HPI, F. 154–155°
- 2-Cyclopentyl-carbonyl-HPI, F. 127°
- 25 (+)-2-Cyclohexylcarbonyl-HPI, F. 108–110°; $[\alpha]$ 145,2°
- (–)-2-Cyclohexylcarbonyl-HPI, F. 107–108°; $[\alpha]$ –146,9°
- 2-(3-Cyclohexenyl-carbonyl)-HPI, F. 126°
- cis-2-(4-Hydroxycyclohexylcarbonyl)-HPI, F. 162–163°
- 2-(3,4-cis-Dihydroxycyclohexylcarbonyl)-
- 30 HPI, Hydrat, F. 100–102°
- 2-(4-Oxocyclohexyl-carbonyl)-HPI, F. 154°
- 2-(2-cis-Carboxy-cyclohexylcarbonyl)-HPI, F. 194–196°
- 2-(2-trans-Carboxy-cyclohexylcarbonyl)-HPI, F. 208–210°
- 2-(1-Aminocyclohexyl-1-carbonyl)-HPI, F. 146°
- 35 cis-2-(4-Aminocyclohexylcarbonyl)-HPI,
- amorph: IR: 3500, 3300 und 1645 cm^{-1}
- trans-2-(4-Aminocyclohexylcarbonyl)-HPI, F. 284°
- 2-Cycloheptylcarbonyl-HPI, F. 91°
- 2-Cyclooctylcarbonyl-HPI, F. 109°
- 40 2-Cycloundecylcarbonyl-HPI, F. 150–151°
- 2-(Adamantyl-carbonyl)-HPI, F. 159–160°
- 2-(3-Methylbenzoyl)-HPI, F. 124°
- 2-(4-Methylbenzoyl)-HPI, F. 183–184°
- (+)-2-(4-Methylbenzoyl)-HPI, F. 180–181°; $[\alpha]$ +29,2°
- 45 (–)-2-(4-Methylbenzoyl)-HPI, F. 181–182°; $[\alpha]$ –28,5°
- 2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 198°
- (+)-2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 181–182°; $[\alpha]$ +21,5°
- (–)-2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 168–169°; $[\alpha]$ –20,5°
- 2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 129°
- 50 (+)-2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 155–156°; $[\alpha]$ +49,1°
- (–)-2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 159–161°; $[\alpha]$ –49,9°
- 2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 164–166°
- (+)-2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 156–158°; $[\alpha]$ +40,2°
- (–)-2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 156°; $[\alpha]$ –41,6°
- 55 2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 181–182°
- (+)-2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 200–201°; $[\alpha]$ +33,5°
- (–)-2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 202–203°; $[\alpha]$ –32,6°
- 2-(3-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 181–182°
- 2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 214–215°
- 60 (+)-2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 231–232°; $[\alpha]$ +20,4°
- (–)-2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 233–234°; $[\alpha]$ –20,7°
- 2-(3,5-Dichlorbenzoyl)-HPI, F. 165–166°
- 2-(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoyl)-HPI, F. 156°
- 2-(3-Hydroxybenzoyl)-HPI, F. 153°
- 65 2-(4-Hydroxybenzoyl)-HPI, F. 243–245°
- 2-(3,5-Dihydroxybenzoyl)-HPI, F. 250–254° (Zersetzung)
- 2-(4-Methoxybenzoyl)-HPI, F. 204–205°
- (+)-2-(4-Methoxybenzoyl)-HPI, F. 215°; $[\alpha]$ +19,8°

(-)-2-(4-Methoxybenzoyl)-HPI, F. 216°; $[\alpha] - 18,7^\circ$
 2-(2-Aminobenzoyl)-HPI, Hydrobromid, F. 279–280°
 2-(3-Aminobenzoyl)-HPI, F. 161–162°
 (+)-2-(3-Aminobenzoyl)-HPI, F. 164–165°; $[\alpha] + 35,9^\circ$
 (-)-2-(3-Aminobenzoyl)-HPI, F. 164–165°; $[\alpha] - 36,5^\circ$
 2-(4-Aminobenzoyl)-HPI, F. 212–213°
 (+)-2-(4-Aminobenzoyl)-HPI, F. 231–232°; $[\alpha] + 23,1^\circ$
 (-)-2-(4-Aminobenzoyl)-HPI, F. 231–232°; $[\alpha] - 23,0^\circ$
 2-(3,4-Diaminobenzoyl)-HPI, F. 143°
 2-(3,5-Diaminobenzoyl)-HPI, F. 235–236°
 2-(4-Methylaminobenzoyl)-HPI, F. 220°
 2-(4-Dimethylaminobenzoyl)-HPI, F. 225–226°
 2-(3-Formamidobenzoyl)-HPI, F. 176°
 2-(4-Formamidobenzoyl)-HPI, F. 207–208°
 (+)-2-(4-Formamidobenzoyl)-HPI, F. 193°; $[\alpha] + 8,6^\circ$
 (-)-2-(4-Formamidobenzoyl)-HPI, F. 193°; $[\alpha] - 8,4^\circ$
 2-(4-Acetamidobenzoyl)-HPI, F. 247–248°
 2-(4-Methoxyacetamidobenzoyl)-HPI, F. 172°
 2-(4-Methylmercaptobenzoyl)-HPI, F. 195°
 2-(2-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 188–189°
 2-(3-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 172°
 (+)-2-(3-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 139°; $[\alpha] + 2,9^\circ$
 (-)-2-(3-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 139°; $[\alpha] - 2,9^\circ$
 2-(4-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 212–213°
 (+)-2-(4-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 223–224°; $[\alpha] + 18,5^\circ$
 (-)-2-(4-Nitrobenzoyl)-HPI, F. 223–224°; $[\alpha] - 21,4^\circ$
 2-(3,4-Dinitrobenzoyl)-HPI, F. 219°
 2-(3,5-Dinitrobenzoyl)-HPI, F. 251–252°
 2-(3-Trifluormethylbenzoyl)-HPI, F. 148–149°
 2-(4-Cyanbenzoyl)-HPI, F. 214–215°
 2-(4-Carboxybenzoyl)-HPI, F. 251°
 2-(4-Methoxycarbonylbenzoyl)-HPI, F. 178°
 2-(2-Chlor-4-aminobenzoyl)-HPI, F. 145°
 2-(3-Amino-4-chlorbenzoyl)-HPI, Hydrobromid, F. 208–210°
 2-(2-Chlor-4-nitrobenzoyl)-HPI, F. 176–177°
 2-(3-Nitro-4-chlorbenzoyl)-HPI, F. 192–194°
 2-(2-Hydroxy-5-chlorbenzoyl)-HPI, F. 180°
 2-Naphthyl-1-carbonyl-HPI, F. 135°
 2-Naphthyl-2-carbonyl-HPI, F. 178°.

b) Eine Lösung von 67,7 g 2-(4-Nitrobenzoyl)-HPI in 1500 ml Methanol wird an 12 g 5%iger Palladiumkohle bei 20° unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man 2-(4-Aminobenzoyl)-HPI, F. 212–213° (aus Äthanol).

c) Zu 9,6 g 2-(4-Aminobenzoyl)-HPI und 3,1 g Triäthylamin in 300 ml Chloroform gibt man 2,4 g Acetylchlorid in 100 ml Chloroform und lässt 2 Stunden bei 20° stehen. Dann gibt man nochmals 2,4 g Acetylchlorid und 3,1 g Triäthylamin zu und kocht 3 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 2-(4-Acetamidobenzoyl)-HPI, F. 247–148° (aus Aceton).

d) Ein Gemisch von 4,8 g 2-(4-Aminobenzoyl)-HPI und 1,5 g 33%iger Formaldehydlösung in 200 ml Methanol wird an 0,5 g 5%iger Palladiumkohle hydriert. Man filtriert, dampft ab und erhält 2-(4-Methylaminobenzoyl)-HPI, F. 220°.

e) Innerhalb von 2 Stunden werden unter Feuchtigkeitsabschluss 3,2 g 2-(4-Aminobenzoyl)-HPI in 100 ml Dioxan mit 2,5 g Dimethylsulfat versetzt und anschliessend bei 100° 15 Stunden gerührt. Dann kühlt man ab, gibt 1,4 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser zu und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Eindampfen erhält man 2-(4-Dimethylaminobenzoyl)-HPI, F. 225–226°.

f) Zu 6,5 g 2-(Oxocyclohexylcarbonyl)-HPI in 100 ml Äthanol gibt man bei 0° portionsweise 1,15 g Natriumborhydrid. Man rührt 12 Stunden bei 20°, giesst auf Eis und erhält 2-(4-Hydroxycyclohexylcarbonyl)-HPI als Isomerengemisch.

g) Man hydriert 3,1 g 2-(4-Oximinocyclohexylcarbonyl)-HPI [F. 194°; erhältlich aus 2-(4-Oxocyclohexylcarbonyl)-HPI und Hydroxylamin] in 100 ml Äthanol bei 20° und 5 at in Gegenwart von 4 g Raney-Nickel bis zur Sättigung. Man erhält beim Einengen 2-(4-Aminocyclohexylcarbonyl)-HPI (Isomerengemisch).

h) Man hydriert 3,1 g 2-(3-Cyclohexenyl-1-carbonyl)-HPI an 300 mg Platinoxid in 100 ml Methanol bei 20° und Normaldruck bis zum Stillstand, filtriert, dampft ein und erhält 2-Cyclohexylcarbonyl-HPI, F. 136–138°.

Beispiel 2

Rohes 1-(N-Carboxymethyl-N-cyclohexylcarbonyl-amino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, erhalten durch Reaktion von 1,21 g 2-Phenyläthylamin und 2,73 g N-(2,2-Dimethoxyäthyl)-N-carboxymethyl-cyclohexancarbonsäureamid (herstellbar durch Umsetzung von N-Cyclohexylcarbonyl-glycintrimethylsilylester mit Trimethylsilylchlorid/Triäthylamin und Chloracetaldehyd-dimethylacetal) in 20 ml konzentrierter Salzsäure bei 70°, wird über Nacht unter Wasserabscheidung in Toluol gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert 2-Cyclohexylcarbonyl-HPI vom F. 136–138° aus.

Analogs erhält man durch Cyclisierung der entsprechenden 1-(N-Carboxymethyl-N-acyl-aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline:

2-(Pyrrolyl-2-carbonyl)-HPI, F. 174°
 2-(Thienyl-2-carbonyl)-HPI, F. 132–133°
 2-(Thienyl-3-carbonyl)-HPI, F. 142–143°
 2-(5-Nitro-thienyl-2-carbonyl)-HPI, F. 172–173°
 2-(5-Methyl-thienyl-2-carbonyl)-HPI, F. 134–136°
 2-(Furyl-2-carbonyl)-HPI, F. 120°
 2-(5-Brom-furyl-2-carbonyl)-HPI, F. 209°
 2-(5-Nitro-furyl-2-carbonyl)-HPI, F. 182°
 2-(Indolyl-5-carbonyl)-HPI, F. 235°
 2-(5-Methyl-pyrazolyl-3-carbonyl)-HPI, F. 201°
 2-(Thiazolyl-4-carbonyl)-HPI, F. 154°
 2-(2,4-Dimethyl-thiazolyl-5-carbonyl)-HPI, F. 162–163°
 2-(5-Methyl-isoxazolyl-3-carbonyl)-HPI, F. 173–174°
 2-Picolinoyl-HPI, Hydrobromid, F. 163°
 2-Nicotinoyl-HPI, F. 172°
 (+)-2-Nicotinoyl-HPI, F. 148°; $[\alpha] + 25,5^\circ$
 (-)-2-Nicotinoyl-HPI, F. 156°; $[\alpha] - 28,4^\circ$
 2-Nicotinoyl-HPI-1'-N-oxid, F. 178°
 2-(4-Chlornicotinoyl)-HPI, F. 158°
 2-Isonicotinoyl-HPI, F. 140–141°
 2-Isonicotinoyl-HPI-1'-N-oxid, F. 250°
 2-(2,6-Dichlor-isonicotinoyl)-HPI, F. 207–208°
 2-(Chinolyl-2-carbonyl)-HPI, F. 198–200°
 2-(Isochinolyl-1-carbonyl)-HPI, F. 157°
 2-(Pyrazinyl-2-carbonyl)-HPI, F. 153–154°
 2-(4-Methyl-piperazinyl-1-carbonyl)-HPI, Hydrochlorid, F. 290°
 2-(1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridyl-3-carbonyl)-HPI, Hydrochlorid, F. 211°
 2-(Piperidyl-4-carbonyl)-HPI, Monohydrat, F. 146–147°
 2-(1-Formylpiperidyl-4-carbonyl)-HPI, F. 160°
 2-(Tetrahydropyran-4-carbonyl)-HPI, F. 172°
 2-(Chromon-2-carbonyl)-HPI, F. 155–156°
 2-(Tetrahydrothiopyran-4-carbonyl)-HPI, F. 168°
 2-(Tetrahydrothiopyran-4-carbonyl)-HPI-S-oxid, F. 175–180°
 2-(Tetrahydrothiopyran-4-carbonyl)-HPI-S,S-dioxid, F. 253–255°
 2-(4-Aminotetrahydrothiopyran-4-carbonyl)-HPI, F. 157–158°
 2-(2,1,3-Benzothiadiazolyl-5-carbonyl)-HPI, F. 144.