

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

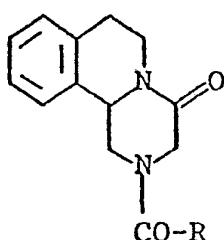
⑦2 Erfinder:  
Dr. Jürgen Seubert, Darmstadt (DE)

③0 Priorität(en): 07.12.1974 DE 2457971

⑦4 Vertreter:  
Bovard & Cie., Bern

②4 Patent erteilt: 27.02.1981

④5 Patentschrift  
veröffentlicht: 27.02.1981

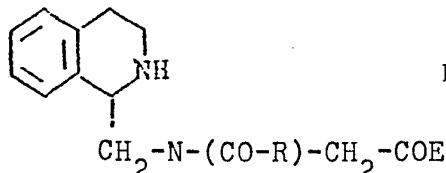


I

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, Tetrahydropyran-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 abspaltenden Bedingungen



II

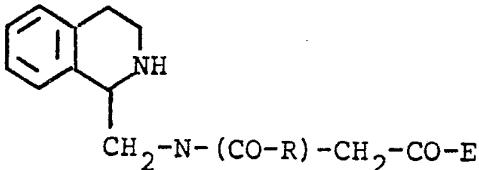


dere ein breites Wirkungsspektrum gegen Cestoden und Trematoden. Ferner können psychotrope und blutdruckbeeinflussende Eigenschaften auftreten. Die Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittel in der Human- und/oder Veterinärmedizin, insbesondere zur Erzielung von anthelmintischen Wirkungen, 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-oxy, Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, Cl, Br oder J bedeutet und COR die bei Formel I angegebene Bedeutung hat,

In dem erhaltenen Produkt kann eine Nitrogruppe unter HE-abspaltenden Bedingungen cyclisiert.

In dem erhaltenden 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 alkaliert und/oder eine Oxogruppe zu einer Hydroxygruppe oder eine Oximinogruppe zu einer Aminogruppe 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° cyclisiert.

Die Auswahl der zu verwendenden Katalysatoren richtet sich im wesentlichen nach der Konstitution des Augangsmaterials und der abzuspaltenden Verbindung HE. Im einzelnen eignen sich als Basen z. B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide (z. B. NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>), -carbonate (z. B. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), -bicarbonate (z. B. NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>), -hydride (z.B. NaH, KH), -amide (z.B. NaNH<sub>2</sub>, KNH<sub>2</sub>, Lithium-, Natrium- oder Kaliumpiperid oder -diisopropylamid) oder -alkoholate (z.B. Natrium- oder Kaliummethyлат, Natrium- oder Kaliumäthylat, Kalium-tert.-butylat), Organoalkalimetallverbindungen (z.B. Butyllithium, Phenyllithium, Naphthylnatrium), ferner die Alkalimetallsalze schwächer 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  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{SiCl}_4$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{GaBr}_3$ , ferner anorganische Säurehalogenide wie  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ , 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, Iso-  
15 propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Äther wie Diäthyl-  
äther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan;  
Glykoläther wie Äthylenglykolmonomethyl- oder -äthyläther  
(Methylglykol, Äthylglykol), Äthylenglykoldimethyläther  
(Diglyme); Ketone wie Aceton; Amide wie Dimethylformamid

20 (DMF) oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid (HMPT); Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid; Schwefelkohlenstoff; tertiäre Basen wie Pyridin; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Trichloräthylen.

serstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Trichloräthylen.

25 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 Diäther. Für die Cyclo-

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 verminderter Druck arbeiten kann. Als Katalysatoren für die Cyclisierung der Verbindungen

40 kann. Als Katalysatoren für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IIb sind Flusssäure und  $\text{AlCl}_3$  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 45 zwischen etwa 0 und  $150^\circ$ , insbesondere zwischen 20 und  $80^\circ$  cyclisiert.

Es ist auch möglich, eine Verbindung der Formel II ( $E = OH$ ) zu cyclisieren, indem man sie intermediär, z.B. mit  $SOCl_2$ , 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.

55 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, z. B.  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (V). Nachdem die Formel II

60 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-  
 65  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CO}-\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OAlkyl})_2$ , worin die Alkyleruppen 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 Dialkylamino-verbbindungen 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, Granulat, 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 I

a) Man erhitzt 1-(N-Carboxymethyl-N-cyclohexylcarbonylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-hydrochlorid (erhältlich durch Reaktion von 1-Aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-monohydrochlorid und Chloressigsäure in DMF und anschließende Acylierung mit Cyclohexan-carbonsäurechlorid) 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-tetrahydroisoquinolin-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-(chlormethyl)-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-mercaptopropanoyl)-HPI, F. 89–90°
- 2-Cinnamoyl-HPI, F. 152°
- 2-Phenylpropioloyl-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°;  $[\alpha] 145,2^{\circ}$   
(-)-2-Cyclohexylcarbonyl-HPI, F. 107–108°;  $[\alpha] -146,9^{\circ}$
- 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  $\text{cm}^{-1}$
- 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°;  $[\alpha] +29,2^{\circ}$
- 45 (-)-2-(4-Methylbenzoyl)-HPI, F. 181–182°;  $[\alpha] -28,5^{\circ}$
- 2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 198°
- (+)-2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 181–182°;  $[\alpha] +21,5^{\circ}$
- (-)-2-(4-tert.-Butylbenzoyl)-HPI, F. 168–169°;  $[\alpha] -20,5^{\circ}$
- 2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 129°
- 50 (+)-2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 155–156°;  $[\alpha] +49,1^{\circ}$
- (-)-2-(2-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 159–161°;  $[\alpha] -49,9^{\circ}$
- 2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 164–166°
- (+)-2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 156–158°;  $[\alpha] +40,2^{\circ}$
- (-)-2-(3-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 156°;  $[\alpha] -41,6^{\circ}$
- 55 ss 2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 181–182°
- (+)-2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 200–201°;  $[\alpha] +33,5^{\circ}$
- (-)-2-(4-Fluorbenzoyl)-HPI, F. 202–203°;  $[\alpha] -32,6^{\circ}$
- 2-(3-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 181–182°
- 2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 214–215°
- 60 (+)-2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 231–232°;  $[\alpha] +20,4^{\circ}$
- (-)-2-(4-Chlorbenzoyl)-HPI, F. 233–234°;  $[\alpha] -20,7^{\circ}$
- 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°;  $[\alpha] +19,8^{\circ}$

(-)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-Methylmercaptopbenzoyl)-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-Trifluoromethylbenzoyl)-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 Feuchtigkeitsauschluss 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 kühlte 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 röhrt 12 Stunden bei 20°, giesst auf Eis und erhält 2-(4-Hydroxycyclohexylcarbonyl)-HPI als Isomerengemisch.

g) Man hydriert 3,1 g 2-(4-Oximinocyclohexyl-carbonyl)-HPI [F. 194°, erhältlich aus 2-(4-Oxocyclohexyl-carbonyl)-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-Aminocyclohexyl-carbonyl)-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

15 Salzsäure bei 70°, wird über Nacht unter Wasserabscheidung in Toluol gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert 2-Cyclohexylcarbonyl-HPI vom F. 136–138° aus.

Analog erhält man durch Cyclisierung der entsprechenden 1-(N-Carboxymethyl-N-acyl-aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydrido-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°  
 30 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°  
 35 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°

40 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°

45 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°  
 50 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°

55 2-(Piperidyl-4-carbonyl)-HPI, Monohydrat, F. 146–147°  
 2-(1-Formylpiperidyl-4-carbonyl)-HPI, F. 160°  
 2-(Tetrahydropyranyl-4-carbonyl)-HPI, F. 172°

2-(Chromon-2-carbonyl)-HPI, F. 155–156°  
 2-(Tetrahydrothiopyranyl-4-carbonyl)-HPI, F. 168°  
 60 2-(Tetrahydrothiopyranyl-4-carbonyl)-HPI-S-oxid, F. 175–180°  
 2-(Tetrahydrothiopyranyl-4-carbonyl)-HPI-S,S-dioxid, F. 253–255°

2-(4-Aminotetrahydrothiopyranyl-4-carbonyl)-HPI, F. 157–158°  
 2-(2,1,3-Benzothiadiazolyl-5-carbonyl)-HPI, F. 144°