

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 103807 A

7(51) C 07 D 217/04

A 61 K 31/47

C 07 D 217/06

C 07 D 217/02

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103807

(22) Заявено на 13.10.99

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9705620 (32) 18.03.97 (33) GB
9726660 17.12.97 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 5 на 31.05.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
BRENTFORD, MIDDLESEX (GB)

(72) Изобретател(и):

John David Harling
Barry Sidney Orlek
Mervyn Thompson, Essex (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

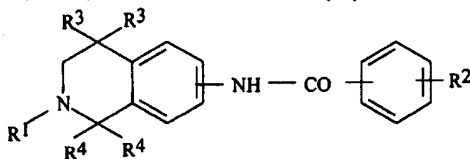
PCT/GB98/00781, 16.03.98

(87) № и дата на PCT публикация:

WO98/41507, 24.09.98

(54) АНТИКОНВУЛСАНТНИ ИЗОХИНОЛИЛ-БЕНЗАМИДНИ ПРОИЗВОДНИ

(57) Изобретението се отнася до съединения или тяхна фармацевтично приемлива сол с формула



в която R^1 е водород, C_{1-6} алкил, в даден случай заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкилCO-, формил, CF_3CO- или C_{1-6} алкилSO₂-; R^2 е водород или до три заместителя, избрани от халоген, NO₂, CN, N₃, трифлуорометилдiazиринил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилO-, C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} цикло-алкилO-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкилSO₂-, (C_{1-4} алкил)₂NSO₂-, или (C_{1-4} алкил)NHSO₂, (C_{1-4} алкил)₂NCO-, (C_{1-4} алкил)NHCO- или CONH₂; или е -NR⁵R⁶, като R⁵ е водород или C_{1-4} алкил, и R⁶ е водород, C_{1-4} алкил, формил, CO₂C₁₋₄ алкил или -COC₁₋₄ алкил; или две R² групи образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или заместен с -OH или =O; и двете R³ групи и двете R⁴ групи са независими и означават водород или C_{1-6} алкил; или двете R³ групи и/или R⁴ групи образуват заедно C_{3-6} спироалкилна група, при условие, че поне едната R³ и R⁴ група не е водород.

9 претенции

BG 103807 A

13.10.99

1282/99-PC

АНТИКОНВУЛСАНТНИ ИЗОХИНОЛИЛ-БЕНЗАМИДНИ ПРОИЗВОДНИ

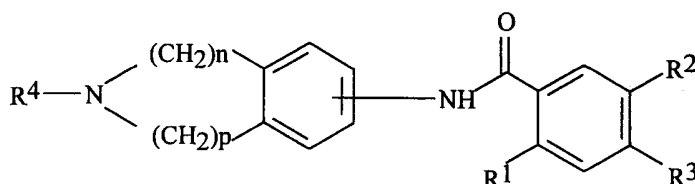
Област на техниката

Това изобретение се отнася за нови съединения, за методите за получаването им, и за тяхното приложение като терапевтични агенти.

Предшестващо състояние на техниката

US-A-4022900 (Marion) описва бензамидо-тетрахидроизохинолини с понижаващи кръвното налягане и вазодилаторни (съдоразширяващи) свойства.

WO97/48683 (SmithKline Beecham), непубликуван до датата на подаване на тази заявка, открива, че бензамидните съединения с долната формула, притежават антиконвулсанта активност и следователно се предполага, че могат да са полезни за лечение и/или предотвратяване на тревожност, мания и подобните депресивни смущения.



(A)

в която n и p са независими цели числа от 1 до 4 и (n + p) е от 3 до 5;

R¹ е C₁₋₆алкило-;

R² е водород, халоген, CN, N₃, трифлуорометилдiazиринил, CF₃-CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO-, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкило-, C₁₋₆алкилCO-, C₃₋₆циклоалкилCO-,

13.10.99

C₃₋₆-циклоалкил-C₁₋₄-алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкилS-, C₁₋₆алкилSO₂-,

(C₁₋₄алкил)₂NSO₂-, или (C₁₋₄алкил)NHSO₂;

R³ е водород, халоген, NO₂, CN, N₃, трифлуорометилдиазири- нил, C₁₋₆алкилO-, C₁₋₆алкилS-, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил,

C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкенил, C₁₋₆алкинил, CF₃CO-,

C₁₋₆алкилCO-, C₃₋₆циклоалкилCO-, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄-алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил-C₁₋₄алкил-;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или C₁₋₄алкил, и R⁶ е водород, C₁₋₄алкил, -CHO, -CO₂C₁₋₄алкил или -COC₁₋₄алкил;

R⁴ е водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкенил, или C₁₋₆алкинил.

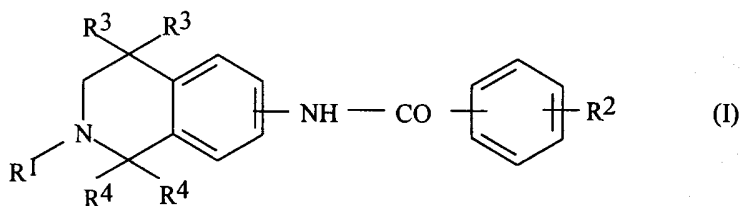
Техническа същност на изобретението

Неочаквано бе намерено сега, че карбоксаимидните съединения с формула (I), дадена по-долу, притежават антиконвулсантна активност и се предполага, че те могат да бъдат полезни при лечението и/или предотвратяването на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорей на Хънтигдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (OHC), неврологични дефицити

13.10.99

свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС).

Съобразно с това, настоящето изобретение предлага съединение с формула (I) или фармацевтично допустима негова сол:



в което R^1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкилCO-, формил, CF_3CO- или C_{1-6} алкилSO₂-;

R^2 е водород или до три заместителя избрани между халоген, NO₂, CN, N₃, трифлуорометилдиазиринил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкило-, C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} циклоалкило-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкило-,

C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкилSO₂-,

(C_{1-4} алкил)₂NSO₂-, или (C_{1-4} алкил)NHSO₂; (C_{1-4} алкил)₂NCO-,

13.10.99

(C₁₋₄алкил)NHCO- or CONH₂;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или C₁₋₄алкил, и R⁶ е водород, C₁₋₄алкил, формил, CO₂C₁₋₄алкил или -COC₁₋₄алкил;

или две R² групи образуват заедно карбоцикличесен пръстен, който може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или заместен с -ОН или =О;

и двете R³ групи и двете R⁴ групи са всяка независимо водород или C₁₋₆алкил; или двете R³ групи и/или R⁴ групи образуват заедно C₃₋₆спироалкилна група, при условие че поне едната R³ и R⁴ група не е водород.

Съединенията от това изобретение са по принцип изохинолинил-карбоксамиди, по-специално (тетрахидроизохинолин-7-ил)карбоксамиди. Карбоксамидната част може да бъде бензамид. Когато две R² групи образуват карбоцикличесен пръстен, това обикновено е 5-7 членен пръстен, а карбоксамидът може да бъде нафталинов карбоксамид или индан- или инданон-карбоксамиди.

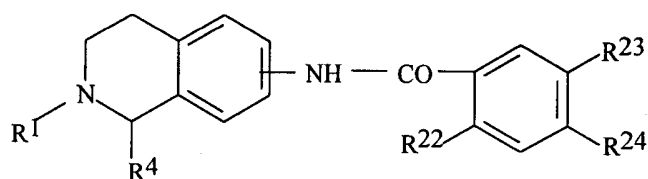
Във формула (I) алкилните групи, включително алкилни групи, които са част от други структури, като алкокси или ацил, могат да бъдат прави вериги или разклонени. Фенилните групи, включително фенилни групи, които са част от други структури, в R² могат в някои случаи да бъдат заместени с един или повече независимо избран халоген или C₁₋₆алкил,

C₁₋₆алкокси, или C₁₋₆алкилкарбонил. Подходящи C₃₋₆циклоалкил групи са циклопропил, циклобутил, циклопентил, и циклохексил. Подходящи халогено заместители са флуоро, хлоро, йодо и бром.

13.10.99

Трябва да се изтъкне, че съединенията от настоящето изобретение притежават хирални центрове и затова могат да съществуват в различни енантиомерни форми. Настоящото изобретение се отнася до всяка енантиомерна форма и смеси от тях, включително диастереомерите и рацематите.

Една походяща група от съединения от изобретението имат формулата (IA):



(IA)

в която R¹ е водород, C₁₋₆алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C₁₋₄алкоксилна група), C₁₋₆алкенил, C₁₋₆алкинил, формил, C₁₋₆алкилCO-, C₁₋₆алкилSO₂- или CF₃CO-;

R²² е C₁₋₆алкило-, C₃₋₆циклоалкило-, или C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкило-;

R²³ е водород, халоген, CN, N₃, трифлуорометилдiazиринил, C₁₋₆перфлуороалкил, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO- C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкило-, C₁₋₆алкилCO-, C₃₋₆циклоалкилCO-, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкилS-, C₁₋₆алкилSO₂-, (C₁₋₄алкил)₂NSO₂-, (C₁₋₄алкил)NHSO₂; (C₁₋₄алкил)₂NCO-,

(C₁₋₄алкил)NHCO-, CONH₂;

13.10.99

бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкил- SO_2 -, $(C_{1-4}$ алкил) $_2NSO_2$ -, $(C_{1-4}$ алкил)NHSO $_2$; $(C_{1-4}$ алкил) $_2NCO$ -,

$(C_{1-4}$ алкил)NHCO-, CONH $_2$;

R^{24} е водород, халоген, NO $_2$, CN, N $_3$, трифлуорометилди-азиринил, C_{1-6} алкилO-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, CF $_3$ CO-, C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилCO-,

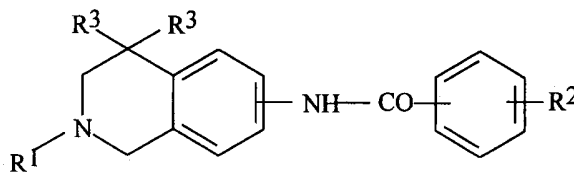
фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-;

или -NR 5 R 6 , където R 5 е водород или C_{1-4} алкил, и R 6 е водород, C_{1-4} алкил, формил, CO $_2$ C_{1-4} алкил или -COC $_{1-4}$ алкил;

или R 23 и R 23 образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде ненаситен или наситен и незаместен или заместен от карбонил или хидроксил;

R 4 е C_{1-6} алкил.

Друга подходяща група съединения имат формула (IB):



(IB)

в която R 1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкилCO-, формил, CF $_3$ CO- или C_{1-6} алкилSO $_2$ -;

R^2 е водород или до три заместителя избрани между халоген, NO_2 , CN , N_3 , CF_3O- , CF_3S- , CF_3CO- , трифлуорометилдиазири- нил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилО-,

C_{1-6} алкилСО-, C_{3-6} циклоалкилО-, C_{3-6} циклоалкилСО-,

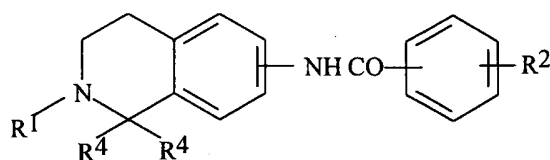
C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилО-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилСО-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-,

C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкилSO₂-, (C_{1-4} алкил)₂NSO₂-, (C_{1-4} алкил)NHSO₂, (C_{1-4} алкил)₂NCO-, (C_{1-4} алкил)NHCO- or CONH₂;

или $-NR^5R^6$, където R^5 е водород или C_{1-4} алкил, и R^6 е водород, C_{1-4} алкил, формил, CO_2C_{1-4} алкил или $-COC_{1-4}$ алкил; или две R^2 групи образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или заместен с $-OH$ или $=O$;

и всеки R^3 е C_{1-6} алкил.

Друга подходяща група има формула (IC)



(IC)

в която R^1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алки- нил, C_{1-6} алкилСО-, формил, CF_3CO- или C_{1-6} алкилSO₂-;

R^2 е водород или до три заместителя избрани между халоген, NO_2 , CN , N_3 , CF_3O- , CF_3S- , CF_3CO- , трифлуорометилдиазири- нил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил,

13.10.99

C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄алкил-, C₁₋₆алкило-,

C₁₋₆алкилСО-, C₃₋₆циклоалкило-, C₃₋₆циклоалкилСО-,

C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄-алкило-, C₃₋₆циклоалкил-C₁₋₄-алкилСО-,
фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил-C₁₋₄алкил-,

C₁₋₆алкилS-, C₁₋₆алкилSO₂-, (C₁₋₄алкил)₂NSO₂-, (C₁₋₄алкил)NHSO₂,
(C₁₋₄алкил)₂NCO-, (C₁₋₄алкил)NHCO- or CONH₂;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или C₁₋₄алкил, и R⁶ е водород, C₁₋₄алкил, формил, CO₂C₁₋₄алкил или -COC₁₋₄алкил; или две R² групи образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или заместен с -ОН или =О;

и всеки R⁴ е C₁₋₆алкил.

Групите от съединения с формули (I), (IB), (IC) имат

R¹ като водород, метил, етил, пропил, хидроксиетил, метоксиетил, формил, ацетил, трифлуороацетил, или метансулфонил,

R² като водород или един или повече метил, етил, n-бутил, iso-пропил, t-бутил, фенил, метокси, етокси, iso-пропокси, циклопропилметокси, n-бутокси, фенокси, бензилокси, аминокс, ацетиламино, нитро, азидо, циано, бром, хлор, флуор, йодо, ацетил, пивалоил, iso-бутироил, бензоил, йодобензоил, трифлуорометил, перфлуороетил, трифлуорометокси, трифлуороацетил, метансулфонил, n-пропилсулфонил, изопропилсулфонил, диметилсулфамоил,

R³ - единият или и двата са метил

R⁴ - единият или и двата са метил.

Примери на съединения с формула (I):

13.10.99

(±)N-(1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-бромо-2,4-диметоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-4-изопропокси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-4-tert-бутил-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-трифлуорометил-2-метокси-4-метил-бензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-4-метокси-3-трифлуорометилбензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-циано-4-изопропилбензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етилбензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етоксибензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-хлоро-4-изопропоксибензамид

(±)N-(1,2,-диметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етилбензамид

(±)N-(1,2,-диметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етоксибензамид

N-(1,2,2-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-4-метокси-3-трифлуорометилбензамид

При синтеза им тези съединения често се получават във вид на сол като хидрохлорид или трифлуороацетат, и тези соли са също част от изобретението. Подобни соли могат да се използват за получаване на фармакологично допустими соли. Съединенията и техните соли могат да се получат като солвати, например хидрати, които са също част от изобретението.



Горните съединения и фармацевтично допустимите им соли, по-специално хидрохлоридите, както фармацевтично допустимите им солвати, особено хидратите, са предпочетенят аспект на настоящето изобретение.

Прилагането на тези съединения на бозайници се извършва по следните начини: орално, парентерално, под езика, през носа, ректално, локално върху кожата или трансдермално.

Ефективното количество за лекуване на смущенията, описани по-горе, зависи от обичайните фактори като природа и тежест на заболяването, което се лекува, както и от телото на бозайника.

Обаче, единичната доза нормално трябва да съдържа 1 до 1000 мг, предимно 1 до 500 мг, например количество от порядъка на 2 до 400 мг като 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 и 400 мг активно съединение. Единичните дози трябва да се прилагат нормално един или повече от един път на ден, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 пъти дневно, в повечето случаи от 1 до 4 пъти дневно, така че общата дневна доза да бъде обикновено за възрастен с тегло 70 кг от 1 до 1000 мг, например 1 до 500 мг, което е в границите на приблизително 0.01 до 15 мг/кг/ден, по-често 0.1 до 6 мг/кг/ден, например 1 до 6 мг/кг/ден.

Най-добре е съединението с формула (I) да се прилага под формата на композиция в единичната доза, като единични дози с орална, под-езична, ректална, локална или парентерална (по-специално интравенозна) композиции.

Композициите се приготвят чрез смесване с различни компоненти и са подходящо пригодени за орално или парентерално прилагане и могат да бъдат под формата на таблетки, капсули, орални течни препарати, прахове, гранули, подсладени таблетки (бонбончета), реконститативни течности, инжекционни и инфузионни разтвори или суспензии, супозитори. Най-добре е да се използват композиции за



орално приложение, особено, формовани орални композиции, тъй като те са най-удобни за обща употреба.

Таблетите и капсулите за орално приложение се предлагат обикновено в единични дози и съдържат конвенционални ексипиенти като свързващи вещества, пълнители, разредители, таблетиращи агенти, смазващи вещества, дезинтегриращи вещества, оцветители, ароматизатори и омокрящи агенти. Таблетките могат да имат покритие, направено по добре известните на специалистите методи. Подходящи пълнители за включване са целулоза, манитол, лактоза и други подобни. Подходящи дезинтегриращи вещества са нишесте, полвинилпиролidon и производни на нишестето като натриев гликолат на нишестето. Подходящи смазващи вещества са, например магнезиев стеарат. Към подходящите фармацевтично допустими омокрящи агенти се включва натриевия лаурил сулфат.

Тези твърди орални композиции могат да се получат с конвенционални методи на смесване, пълнене, таблетирание и други подобни. При композиции, които съдържат големи количества пълнител, може да се използва повторно смесване за разпределяне на активното вещество. Подобни операции са добре познати на специалистите.

Оралните течни препарати могат да бъдат под формата, например на водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи, или тинктури, или могат да се предлагат като твърд продукт, който се възстановява преди употреба с вода или друго подходящо средство. Тези течни препарати могат да съдържат общоприетите добавки като суспендиращи агенти, например сорбитол, сируп, метилцелулоза, желатин, хидроксиетил целулоза, карбоксиметил целулоза, гел от алуминиев стеарат или хидрирани хранителни мазнини, емулгиращи агенти, например лецитин, сорбитан моноолеат, или акация; неводни средства (които могат да включват хранителни мазнини),



например бадемено масло, фракционирано кокосово масло, мастни естери като естери на глицерина, пропиленгликола, или етиловия алкохол; консервиращи средства, например метил или пропилен р-хидроксибензоат или сорбинова киселина, и по желание обикновените ароматизиращи и оцветяващи вещества. Оралните рецептури включват също рецептури за контролирано освобождаване на лекарството като таблетки или гранули с ентерално покритие.

За парентерално приложение са приготвени течни единични дози, съдържащи съединението и стерилен разтворител. Съединението в зависимост от разтворителя и концентрацията може да бъде суспендирано или разтворено. Парентералните разтвори нормално се приготвят чрез разтварянето на съединението в разтворител, след което се подлага на филтърно стерилизиране преди да се пълнят с него шишенца или ампули и да се запояват. Благоприятен е фактът, че в разтворителя могат да се добавят вещества като локални анестетици, консервиращи и буферни агенти. За да се подобри стабилността, композицията след напълване в шишенцата може да се замрази и водата да се отстрани под вакуум.

Парентералните суспензии се приготвят почти по същия начин, с изключение на това, че съединението се суспендира в разтворителя вместо да се разтваря и се стерилизира с етиленоксид преди да се суспендира в стерилния разтворител. За композицията е благоприятно да се добавят повърхностно активно вещество или омекрящ агент за да се улесни равномерното разпределяне на съединението от изобретението.

Както е обичайната практика, композициите обикновено се придружават от написани или напечатани указания за начина на използване при лечението с нея.

Съответно, настоящето изобретение по-нататък предлага фармацевтична композиция за употреба при лечение и/или профилактика на



тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорея на Хънтингдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС), която съдържа съединение с формула (I), или негови фармацевтично допустими соли или солвати, както и фармацевтично допустим носител.

Настоящото изобретение също предлага метод за лечение и/или профилактика на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като



хорея на Хънтигдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС), която съдържа съединение с формула (I), или негови фармацевтично допустими соли или солвати, както и фармацевтично допустим носител.

В по-нататъшен аспект изобретението предлага използването на съединение с формула (I) или негови фармацевтично допустими соли или солвати за производство на лекарства за тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорея на Хънтигдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална

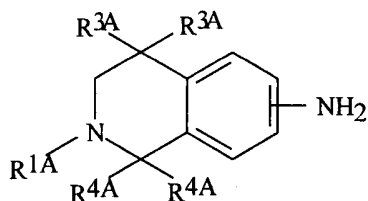


невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС).

В по-нататъшен аспект изобретението предлага използването на съединение с формула (I) или негови фармацевтично допустими соли или солвати като терпевтичен агент, по-специално за лечение на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорей на Хънтингдон, шизофрения, обсесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС).

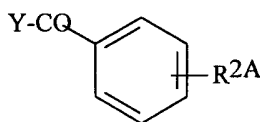
13.10.99

Друг аспект на изобретението е метод за получаване на описаните по-горе съединения с формула (I), който се състои в реакция на съединение с формула (II):



в която R^{1A} , R^{3A} , R^{4A} са R^1 , R^3 , R^4 както са дефинирани във формула (I) или са група или групи, които могат да се превърнат в R^1 , R^3 , R^4

със съединение имащо формула (III):



в която Y е Cl или OH, и R^{2A} групите са независимо R^2 както са дефинирани във формула (I) или са група или групи, които могат да се превърнат в R^2 ,

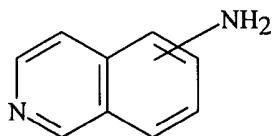
и ако е необходимо става превръщане на R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} група в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група, превръщане на една R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група в друга R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група, или превръщане на солев продукт в свободна база или в друга фармацевтично допустима сол, или е възможно отделянето на всеки от възможните енантиомери, или превръщането на свободна база във фармацевтично допустима сол.

Реакцията на съединение с формула (III), което е производно на бензоилхлорида ($Y=Cl$) води директно до хидрохлоридна сол. Подходящи разтворители са етил ацетат или дихлорометан, в някои случаи в присъствие на база като триетиламина. Когато съединението с формула (III) е производно на бензоената киселина ($Y=OH$), се използват обичайните условия за кондензация на

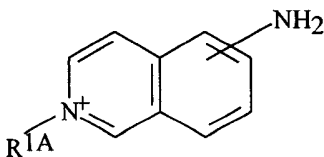
ароматни киселини с амини, например провеждане на реакцията на компонентите в смес от етил-(диметиламинопропил-карбодиимид/хидроксибензотриазол в подходящ инертен разтворител като диметилформамид.

Превръщането на R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} група в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група обикновено се извършва когато е необходима защитна група за провеждане на горната реакция или по време на получаване на реагиращите компоненти по методики, описани по-долу. Взаимното превръщане на една R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група в друга обикновено възниква когато съединение с формула (I) се използва като междинен прекурсор на друго съединение с формула (I) или когато е по-лесно да се въведе по-сложен или по-реакционноспособен заместител в края на многоетапната синтеза.

Съединения с формула (II), когато $R^4 = H$ или алкил, могат да се получат от съответния изохинолин с формула (IV):

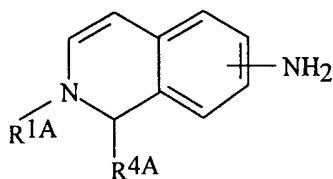


при реакция със съединение $R^{1A}Z$, където Z е напускаща група като халоген, най-добре йодо- или тозилат, за да се получи междинно съединение с формула (V):



което реагира с R^{4A} , съдържащо Гринярдов реагент, при обикновени условия, при което се получава дихидроизохинолин с формула (VI):

13.10.99



който може да се хидрира, например използвайки водород и палатий/активиран въглен като катализатор, за да се получи тетрахидроизохинолин с формула (II), който е прекурсор за съединенията с формула (IA).

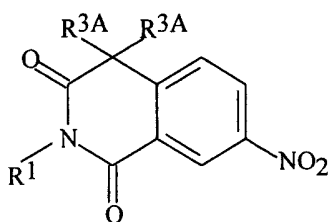
Съединението с формула (IV) може да бъде и нитро-изохинолин и при хидрирането нитро групата се превръща в амино група.

Когато R¹ е водород, N на изохинолина се защитава най-добре по обичайния начин, например чрез превръщане на R^{1A} в бензил, или 4-метоксибензил по време на въвеждане на R⁴ група чрез Гриняров реактив. И тук защитата е най-добре да бъде въведена преди образуването на бензамида, например чрез *tert*-бутоксикарбонил, и след това освобождаването от нея се извършва при стандартни условия, например с трифлуорооцетна киселина/метилен хлорид.

Амино/нитроизохинолините с формула (IV) и използваните реагенти са търговски продукти или могат да се получат от други търговски вещества по обикновените методи, описани в литературата (например, I.W.Matheson et al., *J,Med.Chem.*, 1973, **16**, 332).

Съединения с формула (II), които са прекурсори за съединенията с формула (IB) могат да се получат от съответния нитроизохинолин дион с формула (VII) с ди-R³ заместване, чрез превръщане на нитро групата в амино чрез каталитично хидриране както по-горе, и съответно отстраняване на дион групата чрез редукция с диборан. Нитро-дион може да се получи чрез обработване на ди-R³ изохинолин диона [получен по метода на H.Takechi et al., *Synthesis*, 1992, 778] с димяща азотна киселина. R^{1A} групите могат да се въведат както е описано по-горе.

13.10.99



(VII)

Съединенията с формула (II), които са прекурсори за съединенията с формула (IC) могат да се получат от съответния нитро-3,4-дихидроизохинолин чрез редукция с калаен(II) хлорид до аминокъединения, последвана от кватернизация с R^{1A} -X халогенид, след което се обработват с R^4 Гринярдов реагент. Съединения с формула (II), в които и двата R^4 са алкили могат да се получат от съответния 1-алкил-3,4-дихидроизохинолин чрез нитриране [по метода на R.D.Larsen et al., *J.Org.Chem.*, 1991, **56**, 6034 и A.P.Wenkow and S.S.Abedhe, *Syn.Comm.*, 1996, **26**, 127] и последващо кватернизация и обработка с R^4 Гринярдов реагент, както е описано по-горе.

Съединения с формула (III) могат да се получат чрез по-нататъшно заместване на търговски производни на бензоената киселина по обикновените методи или чрез окисление на съответните заместени бензилови алкохоли. Друг начин за получаване на бензоените киселини е от съответните заместени феноли, например чрез образуване на ацетат, превръщането му в ацетофенон и след това в желаната киселина.

Когато гореописаните междинни съединения са нови, то те също са част от това изобретение.

Получаването на съединенията от това изобретение е илюстрирано по-нататък с методики за получаване, описания и примери. Ползното приложение на съединенията от това изобретение е показано с фармакологични данни, които следват примерите.

13.10.99

Описание 1

(±) 5-Амино-2-бензил-1-метил-1,2-дихидроизохинолин

Към разтвор на 5-аминоизохинолин (15г, 104ммол) в ацетон (400мл) се добавя бензил бромид (18,6г, 156ммол). Сместа се разбърква при стайна температура за 2 часа преди да се филтрува утайката, при което се отделя оранжево твърдо вещество (8.64г). След още 2 часа се филтрува допълнително отделения продукт (4.02г). Към разтвор на този 5-амино-2-бензил-изохинолиниев бромид (8.46г, 26.8ммол) в ТХФ (75мл) при 0°C под аргон се добавя на капки метилмагнезиев хлорид (17.89г, 56.6ммол). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 2 часа. Тогава сместа се излива в разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етер. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира под вакуум до отделянето на съединението от заглавието като светло кафяв твърд продукт (5.0г).

Описание 2

(±) 5-Амино-1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

5-Амино-2-бензил-1-метил-1,2-дихидроизохинолин (4.5г, 17.9ммол) се разтваря в етанол (250мл); 10% паладиев катализатор върху активирани въглен (1г) се добавя и сместа се хидрира при атмосферно налягане за 24 часа. След това катализаторът се отделя чрез филтруване през Кизелгур и разтворителя се отделя под вакуум като се отделя кафяв твърд продукт. Този остатък се пречиства с помощта на колонна хроматография при елжуиране с 5 до 10% метанол-дихлорометан. Съответните фракции се комбинират и концентрират под вакуум, давайки кафяво твърдо вещество (1.26г).

Описание 3

(±) 5-Амино-2-(t-бутоксикарбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

13.10.99

5-Амино-1-метил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин (0.39г, 2.4ммол) се разтваря в 1,4-диоксан (25мл) и разтвор на натриев хидроксид (3М, 0.8мл) и се охлажда в ледена баня. Добавя се ди-*t*-бутилдикарбонат (0.53г, 2.4ммол) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Тогава сместа се излива във вода и екстрахира с етер. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира под вакуум до отделянето на бяло твърдо вещество (0.251г).

Описание 4

(±) 5-Амино-1,2-дихидро-1,2-диметилизохинолин

5-Аминоизохинолин (25г, 173ммол) се разтваря в ацетон (500мл) и се добавя метил йодид (25мл, 410ммол). След разбъркване за 1 час отделената оранжева утайка се филтрува, измива с ацетон и суши във вакуум, при което се получава оранжев твърд продукт (40.3г). След 2 часа се филтрува повторно за отделяне на допълнително получената утайка (0.84г). Към разтвор на този 5-амино-2-метилизохинолинийв йодид (21.013г, 73.19ммол) в ТХФ (150мл) при 0°C под аргон се добавя на капки метилмагнезиев хлорид (36.6г, 109.8ммол). Сместа се оставя при разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа след което се излива в разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етер. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира под вакуум до отделянето на тъмно кафяво масло (8.52г).

Описание 5

(±) 5-Амино-1,2-диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин

Към ледено студен разтвор на 5-амино-1,2-дихидро-1,2-диметил-изохинолин (4г, 23.2ммол) в метанол (80мл) се добавя на порции натриев борохидрид (3.51г, 92.8ммол). Сместа се оставя при разбъркване при стайна температура през нощта и след това се концентрира под вакуум; полученият остатък се разделя между вода

13.10.99

и дихлорометан. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира под вакуум до отделянето на светло кафяво масло (4.023г).

Описание 6

7-Нитро-2,4,4-триметил-4Н-изохинолин-1,3-дион

2,4,4-Триметил-4Н-изохинолин-1,3-дион (5г, 24.6ммол) [получен съгласно Н.Takechi et al., *Synthesis*, 1992,778] се разтваря в концентрирана сярна киселина при 0°C. На капки се прибавя димяща азотна киселина (2.5мл) в течение на 5 мин и реакционната смес се нагрява до 25°C. След разбъркване за 30 мин при 25°C реакционната смес се излива в ледена вода (100мл) и се екстрахира с дихлорометан (3x50мл). Събраните порции органичен екстракт се сушат над магнезиев сулфат и изпаряват под вакуум до отделянето на съединението, дадено в заглавието (5.31г, 86%).

^1NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (6H, s), 3.42 (3H, s), 7.69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$), 9.07 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);

m/z (API^+): 249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Описание 7

7-Амино-2,4,4-триметил-4Н-изохинолин-1,3-дион

7-Нитро-2,4,4-триметил-4Н-изохинолин-1,3-дион (45г, 20ммол) се разтваря в метанол (500мл) / дихлорометан (100мл) и се обработва с 10% Pd/C (0.5г). Реакционната смес се хидрира 2 часа, след което става отделянето на паладиевия катализатор чрез филтруване през Целит. Филтратът се изпарява до сухо под вакуум давайки посоченото в заглавието съединение (4.4г, количествено).

^1NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (6H, s), 3.36 (3H, s), 3.83 (2H, brs), 6.95 (1H, dd, $J=6.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),

m/z (API^+): 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Описание 8**7-Амино-2,4,4-триметил-4Н-изохинолин, хидрохлорид**

7-Амино-2,4,4-триметил-4Н-изохинолин-1,3-дион (4г, 18.3ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (400мл) и се нагрива на обратен хладник (~61°C). Прибавя се на капки борон-тетраhydroфуранов комплекс (88мл, 1М разтвор в ТХФ) и нагриването продължава още 3 часа. Охладената реакционна смес (0°C) се обработва с метанол (400мл), който се прибавя на капки за да разложи остатъчния борон, след което разтворителя се изпарива под вакуум. Остатъкът се нагрива на обратен хладник в 3N HCl (400мл) за 30 мин. Сместа се охлажда до 0°C и се обработва с гранули NaOH до алкална реакция (pH 9). Свободният амин се екстрахира в дихлорометан (4x100мл), след което се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарива под вакуум. Остатъчното светло кафяво масло се разтваря в дихлорометан (50мл) и се обработва с HCl (1М разтвор в етер) до кисела реакция (pH 2). Разтворителят се отстранява под вакуум, след което остатък се разпрашава с етер и се отделя съединението, посочено в заглавието, като сиво-бял прах (3.3г, 79%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.39 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.51 (2H, brs), 6.32 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$);

m/z (API^+): 191 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Описание 9**7-Амино-3,4-дихидроизохинолин**

7-Нитро-3,4-дихидроизохинолин (0.60г, 3.4ммол) [получен по метода на A.P.Wenkow and S.S.Abedhe, *Syn.Comm.*, 1996, **26**, 127] се разтваря в етанол (100мл) и се нагрива до 60°C. Този горещ разтвор се обработва с разтвор на калаен (II) хлорид дихидрат

D. 10. 99

(3.08г, 13.7ммол) в конц. HCl (10мл). Получената смес се нагрива при 60°C 1 час. След охлаждане реакционната смес се излива във вода (100мл) и алкализира с гранули KOH до pH 9, при което се отделя масловиден остатък. Този остатък се екстрахира с дихлорометан и се суши над магнезиев сулфат. След хроматографско пречистване през силикагел с елuant 0.5% конц. амоняк: 4.5% метанол: 95% дихлорометан се получава посоченото в заглавието съединение като тъмно жълто масло (0.44г, 88%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67 (2H, brs), 3.73 (2H, dt, $J=7.2\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s);
 m/z (API): 147 (M+H)⁺, 148 (M+2H)⁺.

Описание 10

7-Амино-2-метил-3,4-дихидроизохинолиниев йодид

7-Амино-3,4-дихидроизохинолин (0.40г, 2.74ммол) разтворен в ацетон (125мл) се обработва с йодометан (0.50мл, 8.03ммол) и се оставя да се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Получената жълта утайка се отделя чрез филтруване, суши се под вакуум при стайна температура (0.73г, 92%).

m/z (API): 161 (M)⁺

Описание 11

(±) 7-Амино-1,2-диметил-тетрахидроизохинолин

7-Амино-2-метил-3,4-дихидроизохинолиниев йодид (0.50г, 1.7ммол) се суспендира в безводен тетраhydroфуран (50мл) и се охлажда до -78°C. Така охладеният разтвор се обработва с метилмагнезиев хлорид (2.14мл от 3M разтвор в ТХФ, 6.96ммол), добавен наведнаж. Реакционната смес се оставя да достигне стайна температура в течение на повече от 18 часа преди да бъде излята във вода (50мл). Органичният разтворител се отстранява под вакуум и органичният продукт се извлича в дихлорометан. Събраните порции

13.10.99

органичен екстракт се сушат над магнезиев сулфат и изпаряват под вакуум до отделянето на съединението, дадено в заглавието като бледо жълто масло (0.3г, 98%). За по-лесна обработка продуктът се превръща в монохидрохлорид.

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (3H, s), 2.54-2.83 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.50 (3H, m), 6.45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$);
 m/z (API): 177 (M+H) $^+$

Описание 12

(±) 1-Метил-7-нитро-3,4-дихидроизохинолин

Разтвор на (±) 1-метил-3,4-дихидроизохинолин (2.57г, 17.7ммол) в конц. сярна киселина (10мл) се прибавя на капки при разбъркване към разтвор на калиев нитрат (1.93г, 19.1ммол) в конц. сярна киселина (10мл) при -5°C . Сместа се оставя да достигне стайна температура за повече от 2 часа и тогава се нагрява при 60°C за 4 часа. Реакционната смес се излива в ледена вода (100мл) и се алкализира (pH9) с гранули от KOH. След екстракция в дихлорометан (3x50мл), сушене над безводен натриев сулфат и изпарение под вакуум се получава суров продукт. След хроматографско пречистване през силикагел с елюант 0.5% 0.88амоняк: 4.5%метанол:95%дихлорометан се получава посоченото в заглавието съединение като тъмно кафяво масло (1.92г, 57%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.75 (2H, dt, $J=8.1\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);
 m/z (API): 191 (M+H) $^+$

Описание 13

(±) 7-Амино-1-Метил-3,4-дихидроизохинолин

(±) 1-Метил-7-нитро-3,4-дихидроизохинолин (2.0г, 10.5ммол) се разтварят в етанол (150мл) и се нагряват до 60°C ., след което се

01099

обработват с разтвор на калаен (II) хлорид дихидрат (9.5г, 42.1ммол) в конц.HCl(30мл). Сместа се нагрява при 60°C в продължение на 1 час. След охлаждане реакционната смес се излива във вода (200мл) и се алкализира (pH9) с гранули KOH, при което се освобождава маслен слой. Този остатък се екстрахира в дихлорометан и се суши над магнезиев сулфат. След хроматографско пречистване през силикагел с елюант 0.5% 0.88 амоняк: 4.5%метанол:95%дихлорометан се получава посоченото в заглавието съединение като тъмно кафяво масло (0.93г, 55%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.60 (2H, brs), 6.71 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Описание 14

(±) 7-Амино-1,2-диметил-3,4-дихидроизохинолиниев йодид

(±) 7-Амино-1-Метил-3,4-дихидроизохинолин (0.90г, 5.6ммол) се разтваря в ацетон и се добавя йодометан (1.0мл, 16ммол). Сместа се разбърква при стайна температура за 18 часа. Получената утайка се отделя чрез филтруване и се суши под вакуум. Посоченото в заглавието съединение се отделя като оранжев прах (1.44г, 85%).

m/z (API): 175 ($M+H$)⁺

Описание 15

7-Амино-1,1,2-триметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин

7-Амино-1,2-диметил-3,4-дихидроизохинолиниев йодид (1.44г, 4.8ммол) се суспендира в ТХФ (200мл), охлажда се до -78°C и така охладеният разтвор се обработва с метилмагнезиев хлорид (10мл 3M разтвор в ТХФ), добавен наведнъж. Реакционната смес се оставя да достигне стайна температура в течение на повече от 18 часа и се излива във вода (200мл). Органичният разтворител се отстранява под вакуум и остатъчният масловиден продукт се извлича в

131099

дихлорометан (3x50мл). Събраните порции органичен екстракт се сушат над магнезиев сулфат и изпаряват под вакуум. След хроматографско пречистване през силикагел с елюант 0.5%0.88амоняк:4.5%метанол:95%дихлорометан се получава посоченото в заглавието съединение като жълто масло (0.07г, 8%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Получаване 1

Метил 3-хлоро-4-изопропоксибензоат

Към метил 3-хлоро-4-хидроксибензоат (5г, 26.8ммол) разтворен в ДМФ (45мл) се добавят калиев карбонат (7.41г, 53.6ммол), 2-йодо-пропан (3.85мл, 40.2ммол) и получената смес се разбърква в продължение на 18 часа. След обработка с етил ацетат се получава посоченото в заглавието съединение (6.1г).

Получаване 2

3-Хлоро-4-изопропоксибензоена киселина

Метил 3-хлоро-4-изопропоксибензоат (5.5г, 24.1ммол) се хидролиза с помощта на 1M NaOH (36мл) в метанол (80мл). След екстракция и обработка с етил ацетат се получава посоченото в заглавието съединение (4.3г).

^1NMR (DMSO) δ : 1.33 (6H, d), 4.79 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.87 (2H, m).

Получаване 3

3-Бromo-4-етоксибензоена киселина

Заглавното съединение е получено от 4-етилбензоена киселина по начин подобен на този, описан в Получаване 1.

^1NMR (DMSO) δ : 1.45 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

131099

Получаване 4

3-Бромо-4-етилбензоена киселина

Заглавното съединение е получено от 4-етилбензоена киселина по начин подобен на този, описан в Получаване 1.

^1NMR (DMSO) δ : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 2.78 (2H, q, J=7Hz), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz).

Получаване 5

3-Циано-4-изопропилбензоена киселина

Заглавното съединение е получено от 4-изопропилбензоена киселина по начин подобен на този, описан в Методики 1 и 5.

^1NMR (DMSO) δ : 1.07 (6H, d, J=7Hz), 3.13 (1H, m, припокрит), 7.48 (1H, d, J=7Hz), 7.96 (1H, dd, J=2.8Hz), 8.00 (1H, d, J=2Hz).

Получаване 6

4-Метокси-3-трифлуорометилбензоена киселина

Заглавното съединение е получено от 3-бромо-4-метоксибензоена киселина и калиев трифлуороацетат по начин подобен на този, описан в Методики 3 и 4.

^1NMR (DMSO) δ : 3.78 (3H, s), 7.18 (1H, d, J=9Hz), 7.9 (1H, d, J=2Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.9Hz), 12.70-13.10 (1H, br, променящ се).

Получаване 7

4-Метокси-3-трифлуорометилбензоил хлорид

Заглавното съединение е получено от 4-метокси-3-трифлуорометилбензоена киселина с оксалил хлорид и ДМФ в хлороформ при стайна температура с последващо изпаряване под вакуум.

Методика 1

5-Бромо-2,4-диметоксибензоена киселина

Към разтвор на 2,4-диметоксибензоена киселина (4.0г, 0.022мол) в хлороформ (60мл) се добавя на капки бром (1.13мл, 0.022мол) в

13.10.99

^1NMR (DMSO) δ : 3.78 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.9 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.00 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}$), 12.70-13.10 (1H, br, променящ се).

Получаване 7

4-Метокси-3-трифлуорометилбензоил хлорид

Заглавното съединение е получено от 4-метокси-3- трифлуорометилбензоена киселина с оксалил хлорид и ДМФ в хлороформ при стайна температура с последващо изпаряване под вакуум.

Методика 1

5-Бромо-2,4-диметоксибензоена киселина

Към разтвор на 2,4-диметоксибензоена киселина (4.0г, 0.022мол) в хлороформ (60мл) се добавя на капки бром (1.13мл, 0.022мол) в хлороформ. След разбъркване през нощта при стайна температура отделената утайка се филтрува и изсушава, при което се получава посоченото в заглавието съединение като бяло твърдо вещество (2.87г).

Методика 2

5-Бромо-4-изопропил-2-метоксибензоена киселина

Към разтвор на 2-метокси-4-изопропилбензоена киселина (7.0г, 36.0ммол) в хлороформ (100мл) се добавя на капки бром (1.86мл) в хлороформ (20мл). След разбъркване през нощта при стайна температура разтворителят се изпарява под вакуум, при което се получава посоченото в заглавието съединение като масло (9.27г).
 m/z (Cl): 275, 273 (MH^+ ; 70%).

Методика 3

Метил-5-бромо-4-изопропил-2-метоксибензоена киселина

5-Бромо-4-изопропил-2-метоксибензоена киселина (9.268г, 34.0ммол) се разтварят в етанол (250мл) и се добавя конц. сярна киселина (2мл). Сместа се кипи на обратен хладник в течение на 5 часа и се концентрира под вакуум. Остатъкът се извлича с етил ацетат и

13.10.99

вода, органичният слой се суши ($MgSO_4$). Концентрирането му под вакуум води до получаване на масло, което се пречиства чрез колонна хроматография Biotage върху силикагел, използваният елюант е 10% етер в хексан. Крайният продукт е масло (5.5г).

Методика 4

2,4-Диметокси-5-трифлуорометилбензоена киселина

Към метилов естер на 2,4-диметокси-5-бромобензоена киселина (1.5г, 5.4ммол) в ДМФ (25мл) и толуен (8мл) под аргон се прибавят калиев трифлуороацетат (1.53г, 10.1ммол) и меден(I) йодид (2.1г, 10.9ммол). Сместа се нагрива до $170^{\circ}C$ с отстраняване на водата (колони на Dean/Stark), след това се нагрива при $155^{\circ}C$ през нощта. Сместа се оставя да се охлади и се излива в етер и вода и се филтрува през Кизелгур. Органичният слой се суши (Na_2SO_4) и се концентрира под вакуум, при което се получава кафяво твърдо вещество. След хроматографиране върху Кизелгел 60 с 1:1 етер: бензин се получава бяло вещество (1.03г), което се хидролизира в 1:1 метанол:водна NaOH (50мл) при $50^{\circ}C$. След обработка се получава посоченото в заглавието съединение като бяло вещество (1г).

Методика 5а

Метил 2-метокси-5-циано-4-изопропилбензоат

Към разтвор на метил 2-метокси-5-бромо-4-изопропилбензоат (861мг) в N-метил-2-пиролидинон (30мл) се добавя меден(I) цианид (550мг, 6ммол). Сместа се разбърква под аргон и се кипи на обратен хладник за 4 часа. След като се охлади тя се излива в излишък от лед/вода и етил ацетат и се филтрува. Органичният слой се отделя, измива с вода, наситен разтвор на готварска сол и се суши над $MgSO_4$. След изпаряване се получава сурово кафяво вещество, което се пречиства хроматографски върху силикагел с етил ацетат/n-хексан (1:4). Полученият продукт е бяло вещество (523мг).

13.10.99

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.38 (3H, sep, $J=7\text{Hz}$),
3.89 (3H, s), 6.91 (1H, s), 8.08 (1H, s);
 m/z (API^+): 234 (MH^+ , 30%)

Методика 5b

2-Метокси-5-циано-4-изопропилбензоена киселина

Към разтвор на метиловия естер от методика 5a (490mg) в метанол (10мл) се прибавя 2N NaOH (1.25мл). Разтворът се разбърква при стайна температура през нощта, след което се разрежда с вода, концентрира се под вакуум и се измива с етил ацетат. Водната фаза се подкислява с 2N HCl и се екстрахира с етил ацетат. Екстрактът се измива с наситен разтвор на готварска сол, суши се (MgSO_4) и се изпарява до сухо, при което се получава продукта като бяло вещество (418mg).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.43 (1H, sep, $J=7\text{Hz}$),
4.14 (3H, s), 7.00 (1H, s), 8.41 (1H, s);
 m/z (API^+): 220 (MH^+ , 100%)

Методика 6a

Етил 2-етокси-4-изопропил-5-цианобензоат

Към етил 2-етокси-4-изопропил-5-бромобензоат (1.2г, 3.8ммол) се прибавя меден (I) цианид (682mg, 7.6ммол) в N-метил-2-пиролидинон (40мл) по начин, описан в Методика 5, при което се получава посоченото в заглавието съединение като масло (400mg).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.84 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.17 (1H, sep, $J=7\text{Hz}$), 3.99 (2H, q, $J=9\text{Hz}$),
4.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.69 (1H, s), 7.86 (1H, s);
 m/z (API^+): 262 (MH^+ , 100%).

Методика 6b

Етил 2-етокси-4-изопропил-5-цианобензоена киселина

Естерът от Методика 6a (370mg, 1.41ммол) се разтваря в метанол (5мл) и в течение на 24 часа се добавя 1N NaOH (2.1мл, 2.1ммол).

Разтворът се концентрира под вакуум, разрежда се с вода и се измива с етил ацетат. Водната фаза се подкислява с 2N HCl и се екстрахира с етил ацетат. Екстрактът се измива с наситен разтвор на готварска сол, суши се ($MgSO_4$) и се изпарява до сухо, при което се получава посочената в заглавието киселина (306mg).

$^1NMR(250MHz, CDCl_3)$ δ : 1.39(3H, d, $J=7Hz$), 1.66(3H, t, $J=7Hz$), 3.47(1H, sep, $J=7Hz$), 4.46(2H, q, $J=7Hz$), 7.03(1H, s), 8.47(1H, s);
 $m/z(API^+)$: 234 (MH^+ , 100%).

Методика 7

4-Етокси-2-метокси-5-метилсулфонилбензоена киселина

4-Етокси-2-метокси-5-хлоросулфонилбензоена киселина е получена с добив 47% по методиката на M.W. Harrold et al., *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 874. От нея по методиката на R.W. Brawn, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4974 е получено заглавното съединение с добив 19%.

$^1NMR(DMSO)$ δ : 1.30(3H, t), 3.10(3H, s), 3.83(3H, s), 4.24(2H, q), 6.73(1H, s), 8.07(1H, s).

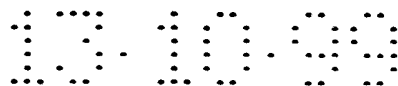
Методика 8

4-Изопропил-2-метокси-5-метилсулфонилбензоена киселина

По методиката на C. Hansch, B. Schmidhalter, F. Reiter, W. Saltonstall, *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 265 е получено междинното съединение 5-хлоросулфонил-4-изопропил-2-метоксибензоена киселина, която се превръща в заглавното съединение по Методика 7.

$^1NMR(DMSO)$ δ : 1.30(6H, d), 3.21(3H, s); 3.80(1H, m), 3.94(3H, s), 7.26(1H, s), 8.19(1H, s).

Примери за изпълнение на изобретението



Пример 1

(а) (±) 2-(t-Бутоксикарбонил)-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензамид

Към разтвор на 5-амин-2-(t-бутоксикарбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (0.251г, 0.9ммол) в дихлорометан (8мл) и триетиламин (0.75мл) се прибавя 5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензоил хлорид (0.262г, 1.05ммол) и сместа се разбърква при стайна температура през нощта. След разреждане с още дихлорометан сместа се измива с разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, при което се получава продукт с бежов цвят. Той се прекристализира из етил ацетат и бензин до получаване на бяло вещество (0.124г).

(b) (±) N-1-Метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензамид, трифлуороацетат

Към разтвор на горното вос-защитено съединение (0.124г, 0.47ммол) в дихлорометан (5мл) при 0°C се добавя на капки трифлуорооцетна киселина (0.37мл). Разтворът се разбърква при стайна температура за 3 часа, след което разтворителят се изпарява под вакуум, при което се получава бежово вещество (0.192г).

$^1\text{NMR}(\text{DMSO}-d^6)$ δ : 1.42 (3H, t, J=6Hz), 1.60 (3H, d, J=6Hz), 2.94 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.28 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=6Hz), 7.32 (1H, t, J=6Hz), 7.28 (1H, d, J=6Hz), 7.48 (1H, s), 9.00 (1H, m), 9.30 (1H, m), 9.73 (1H, s);

m/z (Cl): 375 (MH⁺).

Пример 2

(±) N-(1,2-Диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-бромо-2,4-диметоксибензамид, хидрохлорид

Заглавното съединение се получава по същия начин както Пример 1

Пример 3

(±)N-(1,2-Диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензамид, хидрохлорид

Заглавното съединение се получава по същия начин както Пример 1 от 5-амино-1,2-диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин и 5-хлоро-4-етокси-2-метоксибензоена киселина. Суровият продукт се прекристализира из метанол и етил ацетат, при което се получава бледо кафяво вещество (319мг).

$^1\text{NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ : 1.42(3H,t,J=6Hz), 1.56(1H,d,J=6Hz), 1.70(2H,d,J=6Hz), 2.80(2H,m), 3.03(2H,m), 3.32-3.62(3H,m), 4.09(3H,s), 4.29(2H,m), 4.65(1H,m), 6.96(1H,s), 7.12(1H,m), 7.35(1H,t,J=6Hz), 7.90(2H,m), 9.25(1H,m), 11.42(1H,br.s);
m/z(Cl): 389(MH⁺).

Следващите примери са получени при използване на методи, подобни на тези описани по-горе.

Пример 4

(±)N-(1,2-Диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-5-ил)-5-хлоро-4-изопропокси-2-метоксибензамид, хидрохлорид

$^1\text{NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ : 1.32(6H,d), 1.6(3H,m), 2.66(3H,m), 3.02(2H,m), 3.58(2H,m), 4.04(3H,s), 4.60(1H,m), 4.97(1H,m), 7.17-7.90(5H,m), 9.75(1H,m), 11.30(1H,br.s);

Пример 5

(±)N-(1,2-Диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-5-ил)-4-tert.бутил-2-метоксибензамид, хидрохлорид

$^1\text{NMR}(\text{DMSO-d}^6)$ δ : 1.32(9H,s), 1.61(3H,m), 2.82(3H,m), 3.07(2H,m), 3.50(2H,m), 4.05(3H,s), 4.64(1H,m), 7.12(3H,m), 7.34(1H,m), 7.88(2H,m), 9.85(1H,br.s), 11.08(1H,br.s);
m/z(Cl): 367(MH⁺).

13.10.99

Пример 6

(±)N-(1,2-Диметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-5-ил)-5-трифлуорометил-2-метокси-4-метил бензамид, хидрохлорид

^1NMR (DMSO- d^6) δ : 1.60 (4H,m), 2.80 (4H,m), 3.00 (2H,m), 3.50 (3H,m), 4.06 (3H,s), 4.55 (1H,m), 7.20 (3H,m), 7.73 (1H,m), 8.08 (1H,m), 9.81 (1H,m), 11.27 (1H,m);
 m/z (Cl): 393 (MH $^+$).

Пример 7

N-(2,4,4-Триметил-1,2,3,4-тетраhydroизохинолин-5-ил)-4-метокси-3-трифлуорометилбензамид, хидрохлорид

Амино хидрохлоридът **D8** (226мг, 1.0ммол) разтворен в дихлорометан (10мл) се обработва последователно с 4-метокси-3-трифлуорометил-бензоил хлорид (283мг, 1.0ммол) и триетиламин (0.4мл, 2.9ммол). Сместа се разбърква при 25°C за 18 часа и се изпарява под вакуум. Остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел с елюент дихлорометан:амоняк:метанол (95%:0.5%конц.амоняк:4.5%). Заглавното съединение се получава като сивкава пяна (337мг, 86%), която се превръща в хидрохлорид.

^1NMR (250MHz, DMSO- d^6) δ : 1.26 (3H,s), 1.37 (3H,s), 2.43 (5H,припокрити с DMSO), 3.91 (3H,s), 4.30 (2H,m), 7.36 (1H,d, J=9Hz), 7.42 (1H,d, J=9Hz), 7.58 (2H,m), 8.18 (1H,s), 8.23 (1H,d, J=9Hz), 9.80 (1H,brs);
 m/z (API $^+$): 393 (M+H) $^+$.

Пример 8

N-(2,4,4-Триметил-4H-изохинолин-7ил)-3-циано-4-изопропилбензамид
Получен по метода от Пример 7 от 3-циано-4-изопропилбензоил хлорид и изолиран с добив 70%.

13.10.99

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.35 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.40 (2H, s), 2.42 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.37 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);
 m/z (API^+): 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 9

N-(2,4,4-Триметил-4Н-изохинолин-7ил)-3-бромо-4-етилбензамид

Получен по метода от Пример 7 от 3-бромо-4-етилбензоил хлорид и изолиран с добив 89%.

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.35 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.40 (2H, s), 2.42 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.37 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);
 m/z (API^+): 362 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 10

N-(2,4,4-Триметил-4Н-изохинолин-7ил)-3-бромо-4-етоксибензамид

Амино хидрохлоридът **D8** (226мг, 1.0ммол) разтворен в дихлорометан (10мл) се обработва последователно с 3-бромо-4-етоксибензоил хлорид (270мг, 1.0ммол) и триетиламин (0.4мл, 2.9ммол). Сместа се разбърква при 25°C за 18 часа и се изпарява под вакуум. Остатъкът се пречиства хроматографски върху силикагел с елюент дихлорометан:амоняк:метанол (95%:0.5%конц.амоняк:4.5%). Заглавното съединение се получава като сивкава пяна (291мг, 70%).

^1NMR [свободна база] (250MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.51 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.39 (2H, s), 2.41 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.34 (3H, m), 7.65 (1H, brs), 7.80 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);
 m/z (API^+): 418, 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Част от горното съединение е превърната в хидрохлоридна сол.

^1NMR (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.21 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.34 (3H, s), 2.34-2.44 (2H, brs), 2.83 (3H, d, $J=4.10\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.15-

13.10.99

4.37 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=9Hz), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, brs),
7.54 (1H, d, J=9Hz), 7.89 (1H, dd, J=9.2Hz), 8.12 (1H, d, J=2Hz),
10.18 (1H, s), 10.35 (1H, brs);

Пример 11

**N-(2,4,4-Триметил-4Н-изохинолин-7ил)-3-хлоро-4-
изопропоксибензамид**

Получен по метода от Пример 7 от 3-хлоро-4-изопропоксибензоил
хлорид и изолиран с добив 84%.

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, s), 1.42 (6H, d, J=6Hz), 2.39 (2H, s),
2.41 (3H, s), 3.53 (2H, s), 4.66 (1H, септет, J=6Hz),
6.98 (1H, d, J=9Hz), 7.35 (3H, m), 7.68 (1H, brs), 7.74 (1H, dd, J=9.2Hz),
7.87 (1H, d, J=2Hz);

m/z (API $^+$): 387, 389 (M+H) $^+$.

Пример 12

N-(2,4,4-Триметил-4Н-изохинолин-7ил)-3-бромо-4-етилбензамид

(\pm) 7-Амино-1,2-диметил тетраhydroизохинолин моно хидрохлорид
(0.106г, 0.5ммол) разтворен в дихлорометан (10мл) се обработва
последователно с 3-бромо-4-етилбензоил хлорид (0.124г, 0.50ммол)
и триетиламин (0.3мл, 2.2ммол). Сместа се разбърква при 25°C за
18 часа и се изпарява под вакуум. Остатъкът се пречиства хрома-
тографски върху силикагел с елжент дихлорометан:амоняк:метанол
(95%:0.5%конц.амоняк:4.5%). Заглавното съединение се получава
като сивкава пяна (0.149г, 77%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, J=8Hz), 1.36 (3H, d, J=7Hz),
2.46 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.80 (4H, m), 3.54 (1H, q, J=7Hz),
7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.2Hz),
8.00 (1H, d, J=2Hz), 8.17 (1H, s);

m/z (API): 387, 389 (M+H) $^+$.

131099

Пример 13

N-(1,2-Диметил-4Н-изохинолин-7ил)-3-бромо-4-етоксибензамид

Получен по метода от Пример 12 от 3-бромо-4-етоксибензоил хлорид и изолиран с добив 90%.

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.80 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.55 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.77 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2\text{Hz}$);
 m/z (API): 403, 405 (M+H)⁺.

Пример 14

N-(1,1,2-Триметил-4Н-изохинолин-7ил)-4-метокси-3-трифлуорометилбензамид

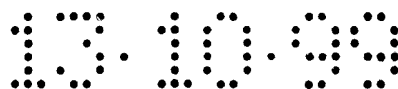
Заглавното съединение се получава по метода от Пример 12 от 7-амино-1,1,2триметил-тетрахидроизохинолин моно хидрохлорид (0.077г, 0.3ммол) и 3-трифлуорометил-4-метоксибензоил хлорид (0.083г, 0.3ммол) като сивкава пяна (0.132г, 99%).

^1NMR (250MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.78-2.93 (4H, m), 3.95 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.03-8.10 (3H, m);
 m/z (API): 393 (M+H)⁺.

ФАРМАКОЛОГИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

1. Метод за изследване на свързването

WO 92/22293 (SmithKline Beecham) предлага съединения с анти-конвулсанта активност, в които е включено и съединението транс-(+)-6-ацетил-4S-(4-флуоробензоиламино)-3,4-дихидро-2,2-диметил-2Н-1-бензопиран-3R-ол (оттук нататък ще бъде означавано като съединение А). Установено е, че съединенията от WO 92/22293 се свързват към нови рецептори от тъкан на предната част на мозък



на плъх, описано в WO 96/18650 (SmithKline Beecham). Афинитетът на изпитваните съединения към активните центрове на новия рецептор е определен както следва.

Метод

Цялата тъкан на предната част на мозъка на плъхове се отделя. Тази тъкан най-напред се хомогенизира в буфер (обикновено 50mM Tris/HCl, pH7.4). Хомогенизираната тъкан се измива чрез центрофугиране и повторно суспендиране в същия буфер, след което се съхранява при -70°C до употребата ѝ.

За провеждане на радиолиганден анализ на свързване, аликвоти от тъканта, получена по гореописания начин, (обикновено с концентрация 1-2mg протеин/мл) се смесват с аликвоти от [3H]-Съединение А, разтворено в буфер. Крайната концентрация на [3H]-Съединение А в сместа обикновено е 20nM. Сместа се инкубира при стайна температура за 1 час. Тогава свързаното с тъканта [3H]-Съединение А се отделя от несвързаното [3H]-Съединение А чрез филтруване през филтри от стъклени влакна Whatman GF/B. След това филтрите се измиват бързо с ледено студен буфер. Количеството радиоактивност, свързана с тъканта върху филтрите се измерва чрез добавяне на течен сцинтилационен коктейл към филтрите, след което започва броенето в течен сцинтилационен брояч.

За да се определи количеството на "специфично" свързаното [3H]-Съединение А, се провеждат паралелни анализи както по-горе, в които [3H]-Съединение А и тъканта се инкубират заедно в присъствие на небелязано Съединение А (обикновено 3 μM). Количеството на свързано [3H]-Съединение А в присъствие на това небелязано съединение се дефинира като "не-специфично" свързване. Това количество се изважда от общото количество свързано [3H]-Съединение А (т.е. това свързване, което се реализира в



отсъствие на небелязаното съединение), за да се определи количеството на "специфично" свързаното [3H]-Съединение А към новия център.

Свързващата способност на изпитваните съединения към новия център може да се изследва чрез съвместно инкубиране на [3H]-Съединение А и тъкан в присъствие на изпитваното съединение в серия от концентрации. Намаляването в нивото на специфичното свързване на [3H]-Съединение А в резултат на конкурентно свързване на изследваното съединение при различните концентрации се нанася графично и с помощта на нелинеен регресионен анализ на получената крива се определя афинитета на съединението като се дава в pK_i стойности.

Резултати

Съединенията от това изобретение проявяват активност в горния тест. Например, съединенията от Примери 1 до 14 имат pK_i стойности по-големи от 7.

2. MEST тест

Тестът за прага на максимален електрошоков припадък (MEST) при гризачите е особено чувствителен за определяне на потенциалните антиконвулсантни свойства¹. При този модел антиконвулсантните агенти повишават прага на електрично индуцираните припадъци, докато проконвулсантите понижават този праг.

Метод за модел на мишки

Мишките (неизползвани за опити мъжки животни, Charles River, U.K.CD-1 порода, 25-30г) се разпределят случайно в групи от 10-20 и им се дава орално или интраперитонално различни дози от съединението (0.3-300мг/кг) при обем на дозата 10мл/кг. След 30 или 60 мин мишката се подлага на единичен електрошок (0.1сек, 50Hz, синусоидна вълна), приложен чрез роговични електроди. Средният електрически ток и стандартната грешка, необходими за

13.10.99

индуциране на тоничен припадък в 50% от мишките (CC_{50}) в разглежданата група се определя по метода "горе и долу" на Dixon и Mood (1948)². Статистически сравнения между групите с прилагане на vehicle или лекарство са направени по метода на Litchfield и Wilcoxon (1949)³.

В контролните животни CC_{50} обикновено е 14-18 mA. Поради това, първото животно от контролната група е подложено на 16 mA ток. Ако не последва тоничен припадък, токът за следващата мишка се увеличава. Ако последва тонична конвулсия, токът се намалява и така нататък докато се подложат на теста всички животни от групата.

Изследването е проведено с шок генератор с постоянен ток Hugo Sachs Electronik с напълно контролирано шок ниво от 0 до 300 mA и обикновено са използвани стъпки от по 2 mA.

Резултати

Съединенията от това изобретение, дозирани по 10mg/kg и приложени орално като суспензия в метил целулоза, са изпитани 1 час след прилагането, при което показват увеличение на прага на припадъка. При доза 10mg/kg/p.o. след 2 часа съединенията от Примери 4, 5, и 6 показват увеличение на прага от 47, 46, и 36 %, съответно.

Метод за модел на плъхове

Прагът на максималните електрошокови припадъци (тонично опъване на задните крайници) в мъжки плъхове (Sprague Dawley, 80-150g, на възраст 6 седмици) е определен със стимулатор на Hugo Sachs Electronik, който доставя постоянен ток (продължителност 0.3 сек, от 1-300mA на стъпки 5-20mA). Методиката е подобна на тази, описана по-горе при мишките, тя е публикувана детайлно от Upton et al.⁴.

13.10.99

Изчислено е процентното увеличение или намаление на CC_{50} за всяка група спрямо контролната.

Лекарствата се суспендират в 1% метил целулоза.

Резултати

При доза 2мг/кг р.о. след 2 часа съединенията от Примери 7 до 11 показват увеличение, показано на таблицата.

Таблица

pKi		MEST на Плъхове при 2мг/кг р.о. след 2 часа
Експ. No	Съединение А	
E7	8.5	510
E8	8.0	120
E9	8.3	53
E10	8.2	294
E11	7.9	204

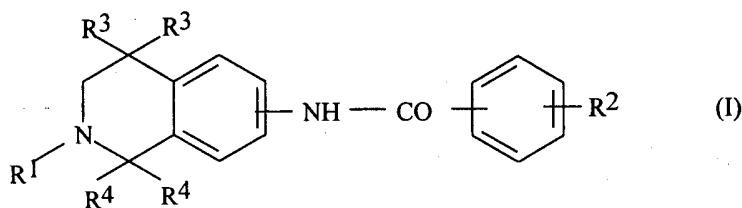
Литература

1. Loscher, W and Schmidt, D. (1988), *Epilepsy Res.*, **2**, 145-181
2. Dixon, W.J. and Mood, A.M., (1948), *J.Amer.Stat.Assn.*, **43**, 109-126
3. Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F., (1949), *J.Pharmacol.exp. Ther.*, **96**, 99-113
4. N.Upton, T.P.Blackburn, C.A.Cambell, D.Cooper, M.L.Evans, H.J.Herdon, P.D.King, A.M.Ray, T.O.Stean, W.N.Chan, J.M.Evans and M.Thompson, (1997), *B.J.Pharmacol.*, **121**, 1679-1686.

13.10.99

Патентни претенции

1. Съединение с формула 1 или негова фармацевтично допустима сол:



в което R^1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкилCO-, формил, CF_3CO- или C_{1-6} алкилSO₂-;

R^2 е водород или до три заместителя избрани между халоген, NO₂, CN, N₃, трифлуорометилдиазиринил, C_{1-6} алкил,

C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкило-, C_{1-6} алкилCO-,

C_{3-6} циклоалкило-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкило-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилS-,

C_{1-6} алкилSO₂-, (C_{1-4} алкил)₂NSO₂-, или (C_{1-4} алкил)NHSO₂;

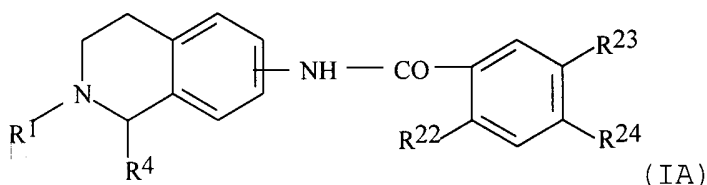
(C_{1-4} алкил)₂NCO-, (C_{1-4} алкил)NHCO- or CONH₂;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или C_{1-4} алкил, и R⁶ е водород, C_{1-4} алкил, формил, CO₂ C_{1-4} алкил или -COC₁₋₄алкил;

или две R^2 групи образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или заместен с $-OH$ или $=O$;

и двете R^3 групи и двете R^4 групи са всяка независимо водород или C_{1-6} алкил; или двете R^3 групи и/или R^4 групи образуват заедно C_{3-6} спироалкилна група, при условие че поне едната R^3 и R^4 група не е водород.

2. Съединение съгласно претенция 1 с формула (IA):



в което R^1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, формил, C_{1-6} алкилCO-, C_{1-6} алкилSO₂- или CF₃CO-;

R^{22} е C_{1-6} алкило-, C_{3-6} циклоалкило-, или C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкило-;

R^{23} е водород, халоген, CN, N₃, трифлуорометилдиазиринил, C_{1-6} перфлуороалкил, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO- C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкило-, C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкилCO-, фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкилSO₂-, (C₁₋₄алкил)₂NSO₂-, (C₁₋₄алкил)NHSO₂; (C₁₋₄алкил)₂NCO-,

(C₁₋₄алкил)NHCO-, CONH₂;

R^{24} е водород, халоген, NO_2 , CN , N_3 , трифлуорометилди-азиририл, C_{1-6} алкило-, C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, CF_3CO- , C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} циклоалкилCO-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилCO-,

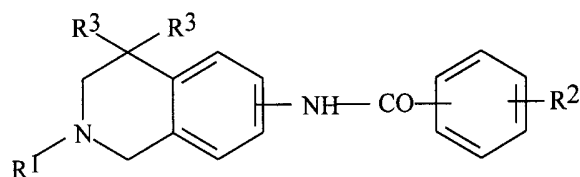
фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-, или

или $-NR^5R^6$, където R^5 е водород или C_{1-4} алкил, и R^6 е водород, C_{1-4} алкил, формил, CO_2C_{1-4} алкил или $-COC_{1-4}$ алкил;

или R^{23} и R^{23} образуват заедно карбоцикличен пръстен, който може да бъде ненаситен или наситен и незаместен или заместен от карбонил или хидроксил;

R^4 е C_{1-6} алкил.

3. Съединение съгласно претенция 1 с формула (IB):



(IB)

в която R^1 е водород, C_{1-6} алкил (в някои случаи заместен с хидроксилна или C_{1-4} алкоксилна група), C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} алкилCO-, формил, CF_3CO- или C_{1-6} алкилSO₂-;

R^2 е водород или до три заместителя избрани между халоген, NO_2 , CN , N_3 , CF_3O- , CF_3S- , CF_3CO- , трифлуорометилдiazиринил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, C_{1-6} алкинил, C_{1-6} перфлуороалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, C_{1-6} алкило-,

C_{1-6} алкилCO-, C_{3-6} циклоалкило-, C_{3-6} циклоалкилCO-,



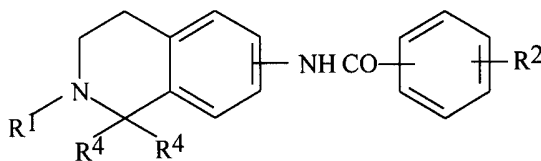
С₃₋₆циклоалкил-С₁₋₄-алкило-, С₃₋₆циклоалкил-С₁₋₄-алкилСО-,
фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил-С₁₋₄алкил-,

С₁₋₆алкилS-, С₁₋₆алкилSO₂-, (С₁₋₄алкил)₂NSO₂-, (С₁₋₄алкил)NHSO₂,
(С₁₋₄алкил)₂NCO-, (С₁₋₄алкил)NHCO- or CONH₂;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или С₁₋₄алкил, и R⁶ е
водород, С₁₋₄алкил, формил, СО₂С₁₋₄алкил или -СОС₁₋₄алкил; или
две R² групи образуват заедно карбоцикличесен пръстен, който
може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или
заместен с -ОН или =О;

и всеки R³ е С₁₋₆алкил.

4. Съединение съгласно претенция 1 с формула (IC):



(IC)

в която R¹ е водород, С₁₋₆алкил (в някои случаи заместен с
хидроксилна или С₁₋₄алкоксилна група), С₁₋₆алкенил, С₁₋₆алки-
нил, С₁₋₆алкилСО-, формил, CF₃CO- или С₁₋₆алкилSO₂-;

R² е водород или до три заместителя избрани между халоген,
NO₂, CN, N₃, CF₃O-, CF₃S-, CF₃CO-, трифлуорометилдiazиринил,
С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкенил, С₁₋₆алкинил, С₁₋₆перфлуороалкил,

С₃₋₆циклоалкил, С₃₋₆циклоалкил-С₁₋₄алкил-, С₁₋₆алкило-,

С₁₋₆алкилСО-, С₃₋₆циклоалкило-, С₃₋₆циклоалкилСО-,



C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкило-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} -алкилСО-,
фенил, фенокси, бензилокси, бензоил, фенил- C_{1-4} алкил-,

C_{1-6} алкилS-, C_{1-6} алкилSO₂-, (C_{1-4} алкил)₂NSO₂-, (C_{1-4} алкил)NHSO₂,
(C_{1-4} алкил)₂NCO-, (C_{1-4} алкил)NHCO- or CONH₂;

или -NR⁵R⁶, където R⁵ е водород или C_{1-4} алкил, и R⁶ е
водород, C_{1-4} алкил, формил, CO₂ C_{1-4} алкил или -CO C_{1-4} алкил; или
две R² групи образуват заедно карбоцикличесен пръстен, който
може да бъде наситен или ненаситен и незаместен или
заместен с -ОН или =О;

и всеки R⁴ е C_{1-6} алкил.

5. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата,
състояща се от:

(±)N-(1-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-
4-етокси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-бромо-
2,4-диметоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-хлоро-
4-етокси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-4-изопро-
покси-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-4-tert-
бутил-2-метоксибензамид

(±)N-(1,2-диметил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-5-ил)-5-
трифлуорометил-2-метокси-4-метил-бензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-4-метокси-3-
трифлуорометилбензамид

N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-циано-4-
изопропилбензамид



N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етилбензамид
N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етоксибензамид
N-(2,4,4,-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-хлоро-4-
изопропоксибензамид
(±)N-(1,2,-диметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етилбензамид
(±)N-(1,2,-диметил-4Н-изохинолин-7-ил)-3-бромо-4-етоксибензамид
N-(1,2,2-триметил-4Н-изохинолин-7-ил)-4-метокси-3-
трифлуорометилбензамид.

6. Фармацевтичен състав за лечение и/или профилактика на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорей на Хънтигдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъот-ветстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС), който съдържа



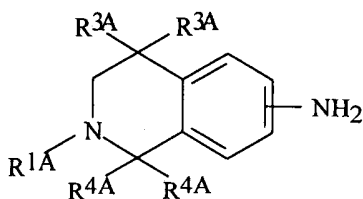
съединение съгласно всяка една от предходните претенции и фармацевтично допустим носител.

7. Метод за лечение и/или профилактика на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани с субарахноиден кръвоизлив или нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорей на Хънтигдон, шизофрения, обесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС), състоящ се в прилагане на пациента на ефективна или профилактична доза със съединение съгласно всяка една от претенции 1 до 5.

8. Употреба на съединение съгласно всяка една от претенции 1 до 5 за производство на лекарство за лечение и/или профилактика на тревожност, мания, депресия, панически смущения и/или агресия, смущения свързани със субарахноиден кръвоизлив или

нервен шок, ефектите свързани с отказване от злоупотреба с вещества като кокаин, никотин, алкохол и бензодиазепини, смущения, които се лекуват или предотвратяват с антиконвулсивни агенти, такива като епилепсия, включително пост-травматична епилепсия, болест на Паркинсон, психоза, мигрена, церебрална исхемия, болест на Алцхаймер и други дегенеративни болести като хорея на Хънтингдон, шизофрения, obsесивни натрапчиви смущения (ОНС), неврологични дефицити свързани със СПИН, смущения на съня (включително циркадни (циклични) смущения на ритъма, безсъние и нарколепсия), тикове (например синдром на Жил де ла Турет), травматично мозъчно увреждане, шум в ушите, невралгия, особено тригеминална невралгия, невропатична болка, зъбна болка, болка при рак, несъответстваща невронална активност, в резултат на която се появяват невродистезии при болести като диабет, множествена склероза (МС) и моторна невронна болест, атаксии, мускулна твърдост (спастичност), дисфункция на темпоромандибуларната става, и амиотропна латерална склероза (АЛС).

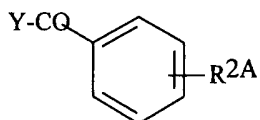
9. Метод за получаване на съединения съгласно всяка една от Претенции 1 до 5, който се състои в реакция на съединение с формула (II):



в която R^{1A}, R^{3A}, R^{4A} са R¹, R³, R⁴ както са дефинирани във формула (I) или са група или групи, които могат да се превърнат в R¹, R³, R⁴

със съединение имашо формула (III):

13.10.99



в която Y е Cl или OH, и R^{2A} групите са независимо R^2 както са дефинирани във формула (I) или са група или групи, които могат да се превърнат в R^2 ,

и ако е необходимо става превръщане на R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} група в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група, превръщане на една R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група в друга R^1 , R^2 , R^3 , R^4 група, или превръщане на солев продукт в свободна база или в друга фармацевтично допустима сол, или е възможно отделянето на всеки от възможните енантиомери, или превръщането на свободна база във фармацевтично допустима сол.