



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 59090
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10.06.1981
Patent meddelat

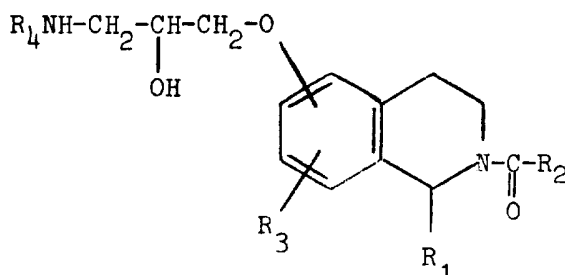
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 217/08

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 753213
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 14.11.75
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 14.11.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 16.05.76
(44) Nähtävksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 27.02.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 15.11.74
30.04.75 Saksan Liittotasavalta-Förbunds-
republiken Tyskland(DE) P 2454198.8,
P 2519163.3

- (71) Knoll AG, 67 Ludwigshafen am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Albert Westermann, Ludwigshafen/Rhein, Frank Zimmermann, Neustadt-Hardt, Dirk Wuppermann, Freinsheim, Ludwig Friedrich, Brühl, Manfred Raschack, Weisenheim am Sand, Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä β -reseptorosalpaajina käytettävien isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av isokinolinderivat användbara såsom β -reseptorblockerare

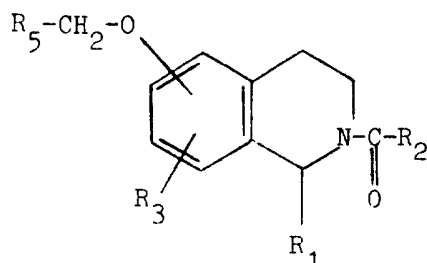
Ennestään tunnetaan joukko aineita, jotka vaikuttavat β -reseptoreita salpaavasti, so. aineita, jotka sitovat β -reseptorit ärsyttämättä niitä. Näillä yhdisteillä on kuitenkin hättana joko se, ettei β -salpaava vaikutus koske spesifisesti määrättyä elintä tai että niiden siedettävyyys ei ole optimaalinen tai että terapeuttisesti vaikuttavan annoksen ja myrkyllisen annoksen väli (terapeuttinen indeksi) ei ole kovin suuri.

Keksinnön kohteena on menetelmä β -reseptorosalpaajina käytettävien isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R_1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R_2 on vetyatomi tai alempi alkyylitähde, R_3 on vetyatomi tai metoksi-ryhmä, ja R_4 on isopropyyli- tai tertiäärinen butyyli-
tähde, sekä niiden suolojen valmistamiseksi fysiologisesti siedettävien happojen
kanssa.

Keksinnölle on tunnusomaista, että kaavan



mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät yllä esitettyä, ja R_5 on
ryhmä $\text{CH}_2 - \text{CH} -$ tai $\text{Hal} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} -$, jossa Hal on halogeeniatomi, saatetaan



reagoimaan yleisen kaavan $R_4\text{NH}_2$ mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R_4
merkitsee samaa kuin yllä, ja näin saadut yhdisteet mahdollisesti muutetaan
suoloikseen fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa
tai ilman liuotinta. Sopivia liuottimia ovat esim. alemmat alkoholit, edulli-
sesti isopropanoli. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen kiehumis-
pisteessä; se onnistuu kuitenkin myös huoneen lämpötilassa.

Lähtöaineina uusien yhdisteiden valmistuksessa käytetyt epoksi- ja kloori-
hydriiniyhdisteet eivät ole tunnettuja, ja niitä voidaan valmistaa tunnetulla
tavalla saattamalla vastaavat isokinoliinijohdannaiset reagoimaan epikloori-
hydriinin kanssa.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisenaan tai suolojensa muodossa
fysiologisesti siedettävien happojen kanssa. Sopivia happoja ovat esim. suola-
happo, rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, malonihappo, meripihkahappo,
sitruunahappo, viinihappo, maitohappo, diamidosulfonihappo, limahappo ja
maleiinihappo.

Uusille yhdisteille on ominaista korkea β -reseptoreita salpaava vaikutus
ja alhainen myrkyllisyys. β -reseptoreita salpaava vaikutus voidaan osoittaa
sydämen, verisuonten ja bronkiaalisysteemin β -reseptoreissa. Jotkut uusista
yhdisteistä salpaavat varsinkin sydämen β -reseptoreja, mikä näyttää osoittavan
käyttömahdollisuutta funktionaalisissa sydänsairauksissa.

Erityinen β -reseptoreita salpaava vaikutus sydämessä verrattuna tähän vaikutukseen verisuonistossa saatiin mittaamalla EKG ja vastaavasti verenpaine marsuilla [vrt. J.R.C. Baird ja J. Linnell (1972) J. Pharm. Pharmac. 24, 880-885 ja H.R. Kaplan, H.R. ja M.A. Commarato (1973) J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 395-405]. Valmistaiden keuhkorakkuloidun laajentamisvaikutuksen tutkimiseksi käytetään menetelmää, jossa mitataan isoprenaalivaikutuksen ehkäisy marsun bronkiaalisysteemissä [vrt. H. Konzett, H. ja R. Rössler (1940) Arch. exp. Path. Pharmac. 195, 71-74].

Tutkimuksiin käytettiin seuraavia yhdisteitä: 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-isokinoliini (A), 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliini (B), 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-isokinoliini (C), 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliini (D). Vertailuaineina olivat prindololi (E), propanololi (F), praktololi (G). Taulukossa 1 on esitetty yhdisteille A, B ja F saadut intravenöosit annokset (tehokas annos sydämen, verisuoniston ja bronkiaalisysteemin β -reseptorien suhteen, ED-sydän, ED-verisuonet, ED-bronkiaalisysteemi).

Seuraavissa taulukoissa mainitut "ED-sydän"-arvot määritettiin seuraavasti: isoprenaliini aiheuttaa suoneen annettuna narkoosissa oleville marsuille sydämentykytystä. Annettaessa koe-eläimille suoneen 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ isoprenaliinia sydämen lyöntinopeus nousee keskimäärin 38,7 kertaa/min. Annettaessa samalle eläimelle suoneen kolmen minuutin kuluttua 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ samaa ainetta (yhteismäärä nyt 1,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) sydämen lyöntinopeus nousee edelleen keskimäärin 48,5 kertaa/min. eli yhteensä 87,2 kertaa/min. Vastaavalla tavalla suoritettiin kokeet käyttäen 10 ja 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ isoprenaliinia. Nyt määritettiin se vaikuttavan aineen määrä, jonka avulla isoprenaliinin (annos 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) aiheuttama sydämentykytys saatiin rajoitetuksi lyöntinopeuteen 100 kertaa/min.

"ED-verisuonet"-arvot ilmoittavat sen vaikuttavan aineen määrän, joka marsuille voidaan kerralla antaa aiheuttamatta reaktiota verisuonistossa eli verenpaineen muutosta.

"ED-bronkiaalisysteemi"-arvo tarkoittaa ED₅₀-arvoa.

Taulukko 1

<u>Yhdiste</u>	<u>ED-sydän</u>	<u>ED-verisuonet</u>	<u>ED-bronkiaalisysteemi</u>
A	13 mg/kg	80 mg/kg	71 mg/kg
B	5,5 "	10 "	>40 "
F	1,2 "	1,2 "	0,18 "

Näistä arvoista saadaan yhdisteille seuraavat vaikutussuhteet:

Taulukko 2

<u>Yhdiste</u>	<u>Sydän : verisuonet</u>	<u>Sydän : bronkiaalisysteemi</u>
A	1 : 6,2	1 : 5,5
B	1 : 1,8	1 : > 7,2
F	1 : 1	1 : 0,15

Voidaan havaita, että A:n ja B:n osamäärät ovat olennaisesti edullisempia kuin vertailuyhdisteellä saadut. Tämä koskee varsinkin suhdetta sydänvaikuttavan ja bronkiaalivaikuttavan annoksen suhdetta, so. sydämeen vaikuttavan annoksen antaminen ei vaikuta negatiivisesti bronkiaalisysteemiin.

Taulukko 3 esittää uusien yhdisteiden ylivoimaisen terapeuttisen laajuuden verrattuna tunnettuihin β -reseptorisalpaajiin. Sarakkeessa I olevat arvot vastaavat arvoja ED-sydän taulukossa 1, arvot ovat kuitenkin yleensä alhaisempia, koska eläimiä esikäsiteltiin reserpiinillä. Myrkyllisyyskokeet suoritettiin albinohiirillä käyttäen intravenösiä lääkeantoa. Saadut arvot nähdään sarakkeessa II.

Taulukko 3

<u>Yhdiste</u>	<u>I</u> <u>ED-sydän</u>	<u>II</u> <u>LD₅₀</u>
C	0,18 mg/kg	148 mg/kg
D	0,041 "	128 "
E	0,071 "	22,6 "
F	0,33 "	22,4 "
G	4,37 "	121 "

Taulukko 3 osoittaa, että C:llä ja D:llä on korkean tehokkuuden ohella alhainen myrkyllisyys, so. vertailuyhdisteisiin E, F ja G verrattuna niillä on olennaisesti edullisempi terapeuttinen laajuus. Tämä on uusilla yhdisteillä suuruusluokkaa noin 800 - yli 3000, vertailuyhdisteillä sen sijaan noin 30 - noin yli 300.

Uusien yhdisteiden indikaatioalueena tulevat kysymykseen funktionaaliset sydänsairaudet, kuten sydämen tiheälyöntisyys eli sydämentykytys, takykardiset sydämen rytmihäiriöt, lisäsykintä, angina pectoris, hyperkineettinen sydänsyndrooma tms., sekä hypertonia.

Valmistusmuodoiksi ovat sopivia tabletit, kapselit ja oraalisti tai parenteraalisti otettavat liuokset. Annokset ovat oraalisissa lääkeannossa noin 1 - 200 mg, intravenöösissä lääkeannossa noin 0,1 - 20 mg henkilöä kohti vuorokaudessa.

Lääkevalmisteiksi sopivia koostumuksia ovat esim. seuraavat:

1) Tablettipuristimella puristetaan tavallisella tavalla tabletteja, joilla on seuraava koostumus:

20,00 mg	2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyyli-aminopropoksi)-isokinoliinia
100,00 mg	maissitärkkelystä
9,00 mg	gelatiinia
30,00 mg	maitosokeria
15,00 mg	talkkia
1,50 mg	Aerosil [®] (kemiallisesti puhdasta piihappoa submikroskooppisen hienojakoisena)
4,50 mg	perunatarkkelystä (6 %:sena liisterinä)

2) Tavallisella tavalla valmistetaan drageita, joilla on seuraava koostumus:

2,00 mg	2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-isopropyyli-aminopropoksi)-isokinoliinia
50,00 mg	ydinmassaa
40,00 mg	sokerointimassaa

Ydinmassa koostuu 9 osasta maissitärkkelystä, 3 osasta maitosokeria ja 1 osasta Luviskol VA 64 (vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti-sekapolymeraatti 60:40, vrt. Pharm. Ind. 1962, 586). Sokerointimassa koostuu 5 osasta ruokosokeria, 2 osasta maissitärkkelystä, 2 osasta kalsiumkarbonaattia ja 1 osasta talkkia. Näin valmistetut drageet päällystetään sitten mahanestettä kestäväällä päällysteellä.

3) 5,0 g 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyyli-aminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliinia liuotetaan 2,0 litraan vettä. Liuoksen pH säädetään suolahapolla 7,0:ksi, liuos tehdään isotoniseksi ruokasuolalla ja täytetään steriilisti 2 ml:n ampulleihin.

Sellaisten lähtöaineiden valmistus, joita ei aikaisemmin ole kuvattu:

A. N-asyyli-isokinoliinijohdannaiset

a) 46,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-isokinoliinihydrobromidia saateen reagoimaan sekoittaen formamidin (85 ml) kanssa 140°C:ssa tunnin ajan. Seoksen jäädyttyä 100°C:seen siihen lisätään 216 ml vettä, jolloin reaktiotuote kiteytyy. Saadaan 34,0 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-isokinoliinia, sp. 185,5-186°C (etanoli).

Analogisesti saadaan:

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-7-metoksi-isokinoliini, sp. 172,5-174°C.

b) Seosta, jossa on 57,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-isokinoliinihydrobromidia, 22,6 g vedetöntä natriumasetaattia ja 76,6 g etikkahappoanhydridiä 300 ml:ssa metyleenikloridia, keitetään tunnin ajan palauttaen. Seokseen lisätään 300 ml vettä, orgaaninen faasi erotetaan, ja vesifaasi uutetaan vielä kerran metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutosten kuiviin-

haihduttamisen jälkeen jäännös liuotetaan laimeaan natriumhydroksidiin, liuosta sekoitetaan kiehuvalle vesihauteelle 30 minuuttia, ja reaktiotuote saostetaan johtamalla liuokseen hiilidioksidia. Sakka suodatetaan imulla ja kiteytetään uudelleen etanolista. Saadaan 43,5 g 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-isokinoliinia, sp. 135 - 136°C (etanoli-di-isopropyyleetteri).

Analogisesti saadaan:

2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 161 - 162°C.

c) Seokseen, jossa on 86,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-7-metoksi-isokinoliinihydrokloridia, 138,2 g kaliumkarbonaattia, 600 ml metyleenikloridia ja 480 ml vettä, tiputetaan tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa 55,5 g propionyylikloridia. Sekoitusta jatketaan vielä 18 tuntia, orgaaninen faasi erotetaan, ja vesifaasi uutetaan vielä 2 kertaa metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutokset kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 65,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-7-metoksi-2-propionyyli-isokinoliinia, sp. 116 - 118°C (etikahappoetyyliesteri-di-isopropyyleetteri).

d) 122,3 g 5-bentsyylioksi-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliinihydrokloridia, 140 ml muurahaihapoa ja 700 ml formamidia keitetään palttaen 2,5 tuntia. Seos kaadetaan sitten jäälle (2 kg) ja uutetaan metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuos haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin, jäännös kiteytetään uudelleen metanoli/vesiseoksesta. Saadaan 102,3 g 5-bentsyylioksi-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliinia, sp. 117,5 - 118,5°C.

89,2 g 5-bentsyylioksi-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliinia liuotetaan 450 ml:aan jäätikkää ja hydrataan 5 %:sen palladiumhiilen (4,5 g) läsnäollessa huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. Kun vedyn sitoutuminen on päättynyt, katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Uudelleenkiteyttämällä jäännös etanolista saadaan 57,2 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksi-6-metoksi-isokinoliinia, sp. 172,5 - 173,5°C.

Analogisesti saadaan:

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-7-metoksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 175 - 176°C.

e) Seosta, jossa on 122,3 g 5-bentsyylioksi-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliinihydrokloridia, 36,1 g natriumasettaattia, 81,7 g asetanhydriidiä ja 500 ml metyleenikloridia, sekoitetaan tunnin ajan kiehuvana.

Seoksen jäädyttyä siihen lisätään 500 ml vettä, orgaaninen faasi erotetaan ja haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin. Saadaan 99,5 g 2-asetyyli-5-bentsyylioksi-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliinia, sp. 94 - 95°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri).

Tästä saadaan analogisesti kohdan d) kanssa 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksi-6-metoksi-isokinoliini, sp. 186 - 187,5°C.

B. (3-kloori-2-hydroksipropoksi)- ja (2,3-epoksipropoksi)-N-asyyliisokinoliinijohdannaiset

a) Seokseen, jossa on 26,6 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksiisokinoliinia ja 42,5 g epikloorihydriiniä, tiputetaan 60°C:ssa tunnin aikana liuos, jossa on 6,8 g natriumhydroksidia 90 ml:ssa vettä. Reaktioseosta pidetään vielä tunnin ajan tässä lämpötilassa, sitten se saa jäähtyä ja se uutetaan useampaan kertaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierotaan dietyylietterin kanssa. Saadaan 29,0 g 6-(2,3-epoksipropoksi)-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia, sp. 78 - 79°C (etikkahappoetyyliesteri-dietyylietteri).

Analogisesti saadaan:

2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 69 - 70°C (etikkahappoetyyliesteri-dietyylietteri)
 6-(2,3-epoksipropoksi)-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliini, sp. 121 - 121,5°C (etikkahappoetyyliesteri),
 2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-isokinoliini, sp. 111 - 112°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri),
 6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-2-propionyli-isokinoliini, sp. 67 - 68°C (dietyylietteri),
 2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-metyyliisokinoliini, sp. 124°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri),
 2-formyyli-5-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliini, sp. 67 - 68°C (dietyylietteri),
 2-asetyyli-5-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksi-isokinoliini, sp. 86,5 - 87°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri),
 2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-metyyliisokinoliini, sp. 119 - 123°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri),
 2-asetyyli-7-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini, sp. 80,5 - 82°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylietteri).

b) Seos, jossa on 22,1 g 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksi-7-metoksi-isokinoliinia, 27,8 g epikloorihydriiniä ja 0,2 ml piperidiiniä, saatetaan reagoimaan 18 tunnin aikana sekoittaen 100°C:ssa. Seos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisätään 75 ml kloroformia, liuokseen johdetaan kloorivetyä ja liuos haihdutetaan jälleen kuiviin alennetussa paineessa. Saatua 2-asetyyli-6-(3-kloori-2-hydroksipropoksi)-

1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-isokinoliinia käytetään ilman puhdistusta jatkokoreaktioihin.

c) Seokseen, jossa on 53,2 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksiisokinoliinia ja 83,3 g epikloorihydriiniä, tiputetaan 60°C:ssa tunnin kuluessa liuos, jossa on 13,6 g natriumhydroksidia 180 ml:ssa vettä. Reaktioseosta pidetään tunnin ajan tässä lämpötilassa, sen annetaan jäähtyä ja se uutetaan useampaan kertaan metyleenikloridilla. Natriumsulfaatilla kuivattu orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin, ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografialla kostealla silikageelillä (11,5 % vettä). Eluoimalla kloroformi-etikkahappoetyyliesteriseoksella (30:1) ja haihduttamalla kuiviin saadaan 59,7 g 5-(2,3-epoksipropoksi)-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia värittömänä öljynä.

Analogisesti saadaan:

2-asetyyli-5-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini (väritön öljy),

2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyyli-isokinoliini (väritön öljy),

2-formyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-1-metyyliisokinoliini, sp. 101 - 102,5°C (etikkahappoetyyliesteri-dietyylieetteri),

2-formyyli-8-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-isokinoliini, sp. 73 - 74°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylieetteri),

2-asetyyli-8-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksi-isokinoliini (väritön öljy).

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1

Seosta, jossa on 24,7 g 2-asetyyli-6-(2,3-epoksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini ja 73,1 g tert.-butyyliamiinia, keitetään palauttaen 72 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan dietyylieetteriin. Liuoksen jäähtyttyä se suodatetaan imulla, jolloin saadaan 25,1 g 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliinia, sp. 74 - 75°C (etikkahappoetyyliesteri-dietyylieetteri).

Analogisesti saadaan:

2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliini, sp. 97 - 98°C (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 85 % teoreettisesta,

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-6-metoksi-isokinoliini, sp. 67 - 68°C (dietyylieetteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 85 % teoreettisesta,

- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-6-metoksi-isokinoliini, sp. 57 - 58^oC, saanto: 55 % teoreettisesta,
- 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 133,5 - 135,5^oC, (etikkahappoetyyli-esteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 80 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 77 - 78^oC (dietyylieetteri), saanto: 40 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliini, sp. 88 - 89,5^oC (etikkahappoetyyli-esteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 98 % teoreettisesta,
- 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliini, sp. 114,5 - 115,5^oC (etikkahappoetyyli-esteridietyylieetteri), saanto: 87 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliini, sp. 90 - 91^oC (etikkahappoetyyli-esteri-dietyylieetteri), saanto: 90 % teoreettisesta,
- 1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-2-propionyyli-isokinoliini, sp. 80 - 80,5^oC (etikkahappoetyyli-esteri-dietyylieetteri), saanto: 94 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-isokinoliini, sp. 92 - 93^oC (etikkahappoetyyli-esteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 93 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliini, sp. 99 - 100^oC (etikkahappoetyyli-esteri-heksaani), saanto: 86 % teoreettisesta,
- 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-6-metoksi-isokinoliini, sp. 92 - 92,5^oC (etikkahappoetyyli-esteri-dietyylieetteri), saanto: 93 % teoreettisesta,
- 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-1-metyyli-isokinoliini, sp. 99 - 100^oC (etikkahappoetyyli-esteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 41 % teoreettisesta,
- 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 110 - 111^oC (etikkahappoetyyli-esteri-heksaani), saanto: 64 % teoreettisesta.

Esimerkki 2

Seos, jossa on 23,3 g 6-(2,3-epoksi-3-propoksi)-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia ja 73,1 g tert.-butyyliamiinia, saatetaan reagoimaan analogisesti esimerkin 1 kanssa. Tällöin saadaan raaka emäs värättömänä

öljynä. Sen muuttamiseksi neutraaliksi mukaatiksi jäännöstä kuumennetaan 10-kertaisessa etanolimäärässä ekvivalenttisen määrän kanssa limahappoa (10,5 g) 30 minuuttia palauttaen. Seoksen jäähtyttyä saadaan 34,2 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliinimukaattia, sp. 173 - 174,5^oC (vesipitoinen metanoli-dietyyli-eetteri).

Analogisesti saadaan:

1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-2-propionyli-isokinoliinimukaatti, sp. 167 - 168^oC (hajoaa) (vesiasetoni), saanto: 91 % teoreettisesta,

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-isokinoliinimukaatti, sp. 215 - 216^oC (hajoaa) (vesi-asetoni), saanto: 93 % teoreettisesta,

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliinimukaatti, sp. 201 - 202^oC (hajoaa) (vesiasetoni), saanto: 64 % teoreettisesta,

2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-hydroksi-3-tert.-butyyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliinimukaatti, sp. 182^oC (hajoaa) (vesipitoinen metanoli-eetteri), saanto: 43 % teoreettisesta.

Esimerkki 3

23,3 g 6-(2,3-epoksi-propoksi)-2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia keitetään palauttaen yhdessä isopropyliamiinin (59,1 g) kanssa 100 ml:ssa isopropanolia 5 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin, ja jäännöstä hierotaan dietyylieetterin (150 ml) kanssa. Saadaan 27,5 g 2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-isokinoliinia, sp. 56,5 - 58^oC.

Hydrokloridi valmistetaan liuottamalla emäs isopropanoliin ja lisäämällä liuokseen suolahapon etanoliliuosta ja sitten etikkahappoetyyliesteeriä, sp. 147 - 148^oC.

Analogisesti saadaan:

2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-isokinoliini, sp. 75 - 76^oC (etikkahappoetyyliesteri-dietyylieetteri), saanto: 79 % teoreettisesta, hydrokloridin sp. 120 - 121^oC,

2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliini, sp. 100 - 101^oC (etikkahappoetyyliesteri-di-isopropyylieetteri), saanto: 97 % teoreettisesta,

2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-1-metyyli-isokinoliini, sp. 123,5 - 124^oC (etikkahappoetyyliesteri-

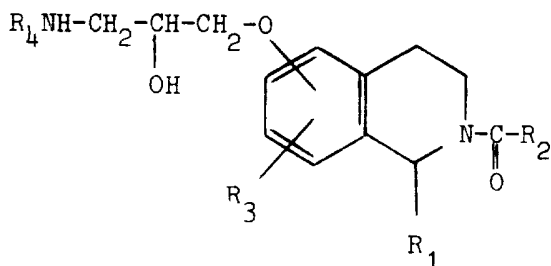
di-isopropyylieetteri), saanto: 89 % teoreettisesta,
2-formyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi-iso-
kinoliini, sp. 50-51°C (dietyylieetteri), saanto: 77 % teoreettisesta,
mukaatin sp. 104-105°C (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 4

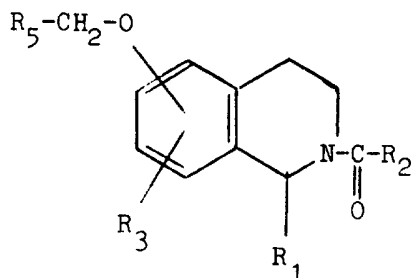
Esimerkin Bb mukaan saatua tuotetta kuumennetaan autoklaavissa 100°C:ssa isopropyliamiinin (59,1 g) ja metanolin (100 ml) kanssa 10 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännöstä hierotaan dietyylieetterin kanssa. Raakatuote kiteytetään etikkahappoetyyliesteri-dietyylieetteristä, jolloin saadaan 8,9 g 2-asetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-7-metoksi-isokinoliinia, sp. 89-90°C.

Patenttivaatimus:

Menetelmä β -reseptorisalpaajina käytettävien isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R_1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R_2 on vetyatomi tai alempi alkyylitähde, R_3 on vetyatomi tai metoksiryhmä, ja R_4 on isopropyyli- tai tertiäärinen butyyli-
tähde, sekä niiden suolojen valmistamiseksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että kaavan

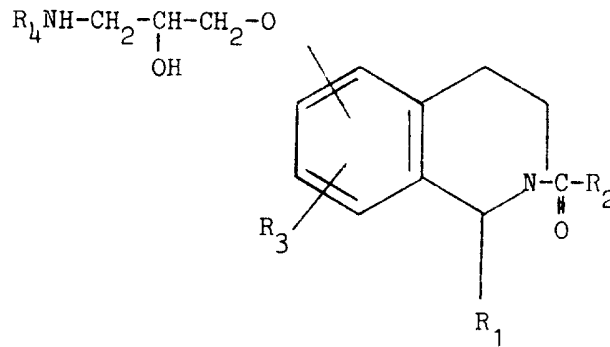


mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät yllä esitettyä, ja R_5 on ryhmä $\text{CH}_2 - \text{CH} -$ tai $\text{Hal} - \text{CH}_2 - \text{CHOH}-$, jossa Hal on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan

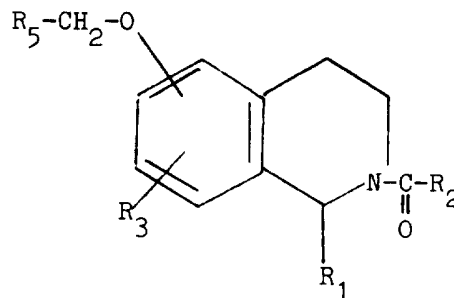
yleisen kaavan $R_4\text{NH}_2$ mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R_4 merkitsee samaa kuin yllä, ja näin saadut yhdisteet mahdollisesti muutetaan suoloikseen fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av isokinolinderivat användbara såsom β -reseptorblockerare med formeln



vari R_1 betyder en väteatom eller metylgrupp, R_2 betyder en väteatom eller lägre alkylgrupp, R_3 betyder en väteatom eller metoxigrupp, och R_4 betyder en isopropyl- eller tertiär butylgrupp, samt för framställning av deras salter med fysiologiskt godtagbara syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



vari R_1 , R_2 och R_3 har samma betydelse som ovanför och R_5 är en grupp $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}$ - eller $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, vari Hal är en halogenatom, omsättes med en amin $\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}$ - med den allmänna formeln $R_4\text{NH}_2$, vari R_4 har samma betydelse som ovanför, och de så bildade föreningarna omvandlas eventuellt till sina salter med fysiologiskt godtagbara syror.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 2863/74, 753097.

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 53 703 (C 07 D 215/20). USA(US) 3 340 266 (260-288).