



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 144109

[C] (45) **PATENT MEDDELT**  
24. JUNI 1981

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 217/04

(21) Patentsøknad nr. 753832

(22) Inngitt 14.11.75

(23) Løpedag 14.11.75

(41) Alment tilgjengelig fra 19.05.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 16.03.81

(30) Prioritet begjært 15.11.74, 30.04.75, Forbundsrepublikken Tyskland,  
nr. P 24 54 198, P 25 19 163

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av  
terapeutisk aktive isokinolin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver  
KNOLL AG  
CHEMISCHE FABRIKEN,  
Knollstrasse,  
D-6700 Ludwigshafen am Rhein,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

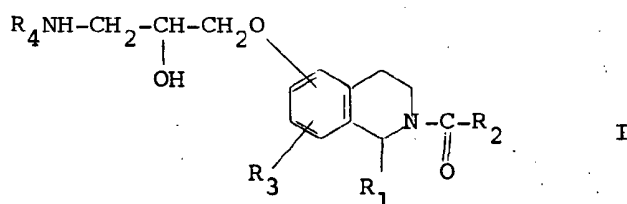
(72) Oppfinner  
ALBERT WESTERMANN, Ludwigshafen/Rhein,  
FRANK ZIMMERMANN, Neustadt - Haardt,  
DIRK WUPPERMANN, Freinsheim,  
LUDWIG FRIEDRICH, Brühl,  
MANFRED RASCHACK, Weisenheim am Sand,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

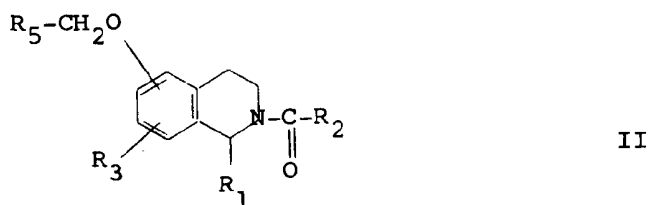
(56) Anførte publikasjoner Dansk (DK) utl. skrift nr. 135766

Det er kjent en rekke forbindelser som virker blokkerende på  $\beta$ -reseptorene, d.v.s. substanser som bindes til  $\beta$ -reseptorene uten å aktivere disse. Disse forbindelsene har imidlertid en ulempe at den  $\beta$ -blokkerende virkningen enten spesifikt ikke vedrører et organ eller at dens fordragelighet ikke er optimal, eventuelt at avstanden mellom terapeutisk virksom dose og toksisk dose (terapeutisk indeks) ikke er svært stor.

Gjenstanden for oppfinnelsen er en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive isokinolin-derivater med formelen I



hvor  $R_1$  betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe,  
 $R_2$  et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 C-atomer,  
 $R_3$  et hydrogenatom eller en metoksygruppe og  
 $R_4$  en isopropyl- eller tertiær butylrest samt deres salter med fysiologisk fordragelige syrer,  
 som består deri at man omsetter en forbindelse med formel II



hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har ovenfor angitte betydning og  $R_5$  gruppen  $\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{O}$  - eller  $\text{Hal} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} -$ , hvor Hal betyr et halogenatom

med et amin med den generelle formel  $R_4\text{NH}_2$ , hvor  $R_4$  har ovenfor anførte betydning og eventuelt overfører de således erholdte forbindelser til deres salter med fysiologisk fordragelige syrer

144109

2

Reaksjonen ifølge oppfinnelsen kan gjennomføres i nærvær eller fravær av et løsningsmiddel. Egnede løsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer, fortrinnsvis isopropanol. Omsetningen gjennomføres fortrinnsvis ved løsningsmidlets koketemperatur; men den lykkes og ved romtemperatur.

De hittil ukjente epoksy- og klorhydrin-forbindelsene som tjener som utgangsmaterial for fremstillingen av de nye substansene lar seg fremstille på kjent vis gjennom omsetning av de tilsvarende isokinolin-derivatene med epiklorhydrin.

De nye forbindelsene kan anvendes som sådanne eller i form av deres salter med fysiologisk fordragelige syrer. Slike syrer er f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, malonsyre, ravsyre, sitronsyre, vinsyre, melkesyre, diamidosulfonsyre, slimsyre og maleinsyre.

De nye forbindelsene utmerker seg ved en sterk blokkerende virksomhet på  $\beta$ -reseptorene og liten toksisitet. Den blokkerende virksomheten på  $\beta$ -reseptorene kan påvises på hjertets  $\beta$ -reseptorer, blodkarsystemet og bronkialsystemet. Til dels blokkerer de nye substansene særlig hjertets  $\beta$ -reseptorer, hvilket kan være av betydning for det indikasjonsområdet, hvortil de nye substansene er planlagt.

De beslektede forbindelser som omtales i det danske utlegningsskrift 135.766 angis både å ha en  $\beta$ -reseptorblokkerende virkning og en hemmende virkning på frigjøring av glyserol. Ifølge tabellen i denne publikasjon synes det som om den sistnevnte virkning er viktigere enn påvirkningen av  $\beta$ -reseptorene. Substansene anvendes derfor ved psykisk stress (sml. det danske utlegningsskrift, s. 7, 3. avsnitt og tabellene på s. 8/9).

De forbindelser som fremstilles ifølge forliggende oppfinnelse egner seg spesielt for anvendelse mot funksjonelle hjertelidelser og virker her delvis vesentlig mer spesifikt eller bedre enn f.eks. pindolol eller propranolol.

Den særlige  $\beta$ -reseptorblokkerende virksomheten på hjertet i sammenligning med blodkarsystemet ble målt ved opptak av EKG respektive måling av blodtrykket hos samme dyret (marsvin) [jfr. J.R.C. Baird og J. Linnell (1972) J. Pharm. Pharmac. 24, 880-885 og H.R. Kaplan, H.R. og M.A. Commarato (1973) J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 395-405]. For å undersøke bronkokonstriktor-virk-somheten benyttet hemningen av isoprenalin-effekten i bronkial-systemet hos marsvin [jfr. H. Konzett, H. og R. Rössler (1940) Arch. exp. Path. Pharmac. 195, 71-74].

For undersøkelsene ble følgende substanser anvendt:

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoxy)-isokinolin (A), 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin (B), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-isokinolin (C), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-tert. butylamino-propoksy)-isokinolin (D). Som sammenligningssubstan-ser tjente Prindolol (1-(indol-4-yloksy)-3-(isopropylamino)-2-propanol) (E), Propranolol (1-isopropylamino-3-(1-naftyl-oksy)-propan-2-ol) (F), Practolol (4'-(2-hydroksy-3-isopro-pylamino-propoksy-acetanilid) (G).

Tabell 1 fremstiller de eksperimentelt målte intravenøse dose-ringene (virksom dosis på hjertets  $\beta$ -reseptorer, blodkarsyste-mets og bronkialsystemets = ED - hjerte, ED - blodkar, ED - bronkialsystem).

Tabell 1

<u>Substans</u>	<u>ED - hjerte</u>	<u>ED - blodkarsystem</u>	<u>ED - bronkialsystem</u>
A	13 mg/kg	80 mg/kg	71 mg/kg
B	5,5 "	10 "	> 40 "
F	1,2 "	1,2 "	0,18 "

Derav resulterer for disse substansene følgende virkningsforhold

Tabell 2

<u>Substans</u>	<u>Hjerte : Blodkarsystem</u>	<u>Hjerte : Bronkialsystem</u>
A	1 : 6,2	1 : 5,5
B	1 : 1,8	1 : >7,2
F	1 : 1	1 : 0,15

144109

4

Det fremgår at doseringsforholdene for A og B er vesentlig fordelaktigere enn de oppnådde for sammenligningsforbindelsen. Dette gjelder særlig forholdet hjertevirksom til bronkial-system-virksom dosis, d.v.s. anvendelsen av hjertevirksomme doseringer fører ikke til negativ innflytelse på bronkialsystemet.

Tabell 3 viser de nye substansenes terapeutisk overlegne bredde overfor kjente  $\beta$ -reseptor-blokker. Resultatene i spalte I tilsvarende de i tabell 1 / ED-hjerte, men likevel ligger verdiene generelt lavere fordi dyrene ble forbehandlet med reserpin. De toksikologiske undersøkelsene ble gjennomført på albinomus med intravenøs applikasjon. De oppnådde verdiene er angitt i spalte II.

Tabell 3

Substans	I ED - hjerte	II LD <sub>50</sub>
C	0,18 mg/kg	148 mg/kg
D	0,041 "	128 "
E	0,071 "	22,6 "
F	0,33 "	24,4 "
G	4,37 "	121 "

Tabell 3 viser at C og D er lite toksiske ved høy virksomhet, d.v.s. oppviser en vesentlig gunstigere terapeutisk bredde overfor sammenligningsforbindelsene E, F og G. Denne ligger for de nye forbindelsene på størrelsesorden 800 til 3000, for sammenligningsforbindelsene derimot fra 30 til 300.

Som indikasjonsområde for de nye forbindelsene kommer funksjonelle hjertebeviser som takykardi eller hjertebank, takykarde hjerterytmeforstyrrelser, ekstrasystoli, Angina pectoris, hyperkinetisk hjertesyndrom blant annet, samt hypertoni på tale.

Som anvendelsesformer er tabletter, kapsler og perorale eller parenterale appliserbare løsninger egnet. Som dosis forutses ved peroral applikasjon 1-200, ved intravenøs applikasjon 0,1-20 mg pr. menneske pr. dag.

Fremstillingen av de ukjente utgangsforbindelsene:

A. N-acyl-isokinolin-derivatene

a) 46,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-isokinolin-hydrobromid omsettes med 85 ml formamid under omrøring 1 time ved 140°C. Etter avkjøling til 100°C tilføyer man 216 ml vann hvorved reaksjonsproduktet utkrystalliseres. Man oppnår 34,0 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-isokinolin, smeltepunkt 185,5-186°C (etylalkohol).

Analogt oppnår man:

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-7-metoksy-isokinolin (smeltepunkt 172,5-174°C).

b) En blanding av 57,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-isokinolin-hydrobromid, 22,6 g vannfritt natriumacetat og 76,6 g eddiksyreanhydrid i 300 ml metylenklorid holdes 1 time på kokepunktet under tilbakeløp. Man tilsetter 300 ml vann, skiller den organiske fasen fra og ekstraherer den vandige fasen enda en gang med metylenklorid. Etter inndampning av metylenklorid-ekstraktene løser man resten i fortynnet natronlut, rører 30 minutter på det kokende vannbadet og utfeller reaksjonsproduktet ved innledning av karbondioksyd. Den frafiltrerte substansen blir omkrystallisert fra etylalkoholen. Man erholder 43,5 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-isokinolin, smeltepunkt 135-136°C (etylalkohol - diisopropyleter).

Analogt oppnår man:

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 161-162°C.

144109

6

c) Til en blanding av 86,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-7-metoksy-isokinolin-hydroklorid, 138,2 g kaliumkarbonat, 600 ml metylenklorid og 480 ml vann drypper man i løpet av 1 time 55,5 g propionylklorid ved romtemperatur. Man rører videre 18 timer, adskiller den organiske fasen og ekstraherer den vandige fasen enda to ganger med metylenklorid. Metylenkloridekstraktene tørkes og inndampes. Man erholder 65,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-7-metoksy-2-propionyl-isokinolin, smeltepunkt 116-118°C (eddiksyreetyleter - diisopropyleter).

d) 122,3 g 5-benzyloksi-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin-hydroklorid, 140 ml maursyre og 700 ml formamid oppvarmes 2 1/2 time ved tilbakelöp. Dette helles på 2 kg is og ekstraheres med metylenklorid. Etter inndamping av metylenkloridlösningen under redusert trykk til törrhet blir resten omkrystallisert fra metylalkohol/ vann. Man oppnär 102,3 g 5-benzyloksi-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 117,5-118,5°C.

89,2 g 5 benzyloksi-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin löses i 450 ml iseddik og hydreres i nærvär av 4,5 g 5%-ig palladiumkarbon ved romtemperatur og normaltrykk. Etter hydrogenopptakets slutt filtreres katalysatoren fra og filtratet inndampes til törrhet under redusert trykk. Omkrystallasjonen av resten fra etylalkohol gir 57,2 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksy-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 172,5-173,5°C.

Analogt oppnär man:

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 175-176°C.

e) En blanding av 122,3 g 5-benzyloksi-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin-hydroklorid, 36,1 g natriumacetat, 81,7 g eddiksyreanhydrid og 500 ml metylenklorid röres 1 time på kokepunktet. Etter avkjöling bländer man med 500 ml vann, skiller den organiske fasen fra og inndamper under redusert trykk til törrhet. Man erholder 99,5 g 2-acetyl-5-benzyloksi-

1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 94-95°C (eddiksyreetyler-diisopropyleter). Ut fra forbindelsen erholder man 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksy-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 186-187,5°C.

B. (3-klor-2-hydroksy-propoksy)- og (2,3-epoksy-propoksy)-N-acyl-isokinolin-derivatene.

a) Til en blanding av 26,6 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksy-isokinolin og 42,5 g epiklorhydrin drypper man ved 60°C en løsning av 6,8 g natriumhydroksyd i 90 ml vann i løpet av en time. Man holder reaksjonsblandingen enda en time ved denne temperaturen, lar den avkjøle og ekstraherer flere ganger med metylenklorid. Den organiske fasen inndampes etter tørkin over natriumsulfat og resten rives med dietyleter. Man oppnår 29,0 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, smeltepunkt 78-79°C (eddiksyreetyler - dietyleter).

Analogt oppnår man:

2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, smeltepunkt 69-70°C (eddiksyreetyler - dietyleter).

6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 121-121,5°C (eddiksyreetyler).

2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 111-112°C (eddiksyreetyler - diisopropyleter).

6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-2-propionyl-isokinolin, smeltepunkt 67-68°C (dietyleter).

2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 124°C (eddiksyreetyler - diisopropyleter).

2-formyl-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 67-68°C (dietyleter).



2-acetyl-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 86,5-87°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter),

2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 119-123°C (eddiksyreetyleter - diisopropyleter),

2-acetyl-7-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin, smeltepunkt 80,5-82°C (eddiksyreetyleter - diisopropyleter).

b) En blanding av 22,1 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroksey-7-metoksy-isokinolin, 27,8 g epiklorhydrin og 0,2 ml piperidin omsettes 18 timer ved 100°C under omrøring. Etter inndampning til tørrhet under redusert trykk opptas resten i 75 ml kloroform, hydrogenklorid innledes og det inndampes på nytt til tørrhet. Man erholder 2-acetyl-6-(3-klor-2-hydroksey-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-isokinolin.

c) Til en blanding av 53,2 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroksey-isokinolin og 83,3 g epiklorhydrin drypper man ved 60°C en løsning av 13,6 g natriumhydroksyd i 180 ml vann i løpet av en time. Man holder reaksjonsblandingen enda en time på denne temperaturen, lar den avkjøle og ekstrahere flere ganger med metylenklorid. Den organiske fasen inndampes etter tørking over natriumsulfat og resten renses ved søyle-kromatografi over fuktig kiselgel (11,5% vann). Gjennom eluering med en blanding av kloroform-eddiksyreetyleter (30:1) og inndampning oppnår man 59,7 g 5-(2,3-epoksypropoksy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin som fargeløs olje.

Analogt oppnår man:

2-acetyl-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin (fargeløs olje)

2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isokinolin (fargeløs olje)

2-formyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 101-102,5°C (eddiksyreetyleter-dietyleter)

2-formyl-8-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 73-74°C (eddiksyreetyleter - diisopropyleter).

2-acetyl-8-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoksy-isokinolin (fargeløs olje)

#### Eksempel 1

En blanding av 24,7 g 2-acetyl-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin og 73,1 g tertiær butylamin kokes 72 timer ved tilbakeløp. Man inndamper under redusert trykk til tørrhet og opptar resten i dietyleter. Etter avkjøling og frafiltrering erholder man 25,1 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksey-3-tertiær butylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 74-75°C (eddiksyreetyleter - dietyleter).

Analogt oppnår man:

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksey-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksey-isokinolin, smeltepunkt 97-98°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter), utbytte: 85% av teorien,

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksey-3-tertiær butylamino-propoksy)-6-metoksey-isokinolin, smeltepunkt 67-68°C (dietyleter-diisopropyleter; utbytte: 85% av teorien,

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksey-3-tertiær butylamino-propoksy)-6-metoksey-isokinolin, smeltepunkt 57-58°C, utbytte: 55% av teorien,

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksey-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksey-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 133,5-135,5°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter), utbytte: 80% av teorien,

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 77-78°C (dietyleter), utbytte: 40% av teorien,

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 88-89,5°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter), utbytte: 98% av teorien,

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 114,5-115,5°C (eddiksyreetyleter - dietyleter), utbytte: 87% av teorien

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 90-91°C (eddiksyreetyleter-dietyleter), utbytte: 90% av teorien

1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-2-propionyl-isokinolin, smeltepunkt 80-80,5°C (eddiksyreetyleter - dietyleter), utbytte: 94% av teorien

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 92-93°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter), utbytte: 93% av teorien.

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 99-100°C (eddiksyreetyleter-heksan), utbytte: 86% av teorien

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-6-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 92-92,5°C (eddiksyreetyleter-dietyleter), utbytte: 93% av teorien

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 99-100°C (eddiksyreetyleter-diisopropyleter), utbytte: 41% av teorien

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 110-111°C (eddiksyreetyleter-heksan), utbytte: 64% av teorien

Eksempel 2

En blanding av 23,3 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin og 73,1 g tertiær butylamin holdes 72 timer på koking under tilbakelöp. For å fjerne det overskytende aminet inndampes det til tørrhet under redusert trykk. Derved erholder man den rå basen som fargelös olje. For å overføre denne i det nøytrale mukatet oppvarmer man resten i den ti-doble mengden etylalkohol med en ekvivalen slimsyre (10,5 g) 30 minutter under tilbakelöp. Etter avkjölingen erholder man 34,2 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)isokinolin-mukat, smeltepunkt 173-174,5°C (vandig metylalkohol -dietyleter).

Analogt oppnår man:

1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksy-2-propionyl-isokinolin-mukat, smeltepunkt 167-168°C (spaltning) (vann - aceton). Utbytte: 91% av teorien.

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-isokinolin-mukat. Smeltepunkt 215-216°C (spaltning) (vann - aceton), utbytte: 93% av teorien.

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin-mukat, smeltepunkt 201-202°C (spaltning) (vann - aceton), utbytte: 64% av teorien,

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-hydroksy-3-tertiær butylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin-mukat, smeltepunkt 182°C (spaltning) (vandig metylalkohol-eter), utbytte: 43% av teorien.

Eksempel 3

23,3 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin sammen med 59,1 g isopropylamin holdes 5 timer på kokepunktet under tilbakelöp i 100 ml isopropylalkohol. Det inndampes og resten rives med 150 ml dietyleter. Man oppnår 27,5 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 56,5-58°C.

Hydrokloridet erholdes ved blanding av en løsning av basen i isopropylalkohol med etanolisk saltsyre og tilsats av eddiksyreetyler, smeltepunkt 147-148°C.

Analogt oppnår man:

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 75-76°C (eddiksyreetyler - dietyler), utbytte: 79% av teorien  
smeltepunkt (hydrokloridet): 120-121°C

2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 100-101°C (eddiksyreetyler - diisopropyleter), utbytte: 97% av teorien

2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-1-metyl-isokinolin, smeltepunkt 123,5-124,5°C (eddiksyreetyler - diisopropyleter), utbytte: 89% av teorien

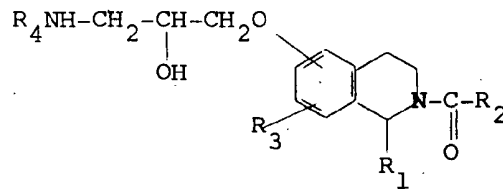
2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-isokinolin, smeltepunkt 50-51°C (dietyler), utbytte: 77% av teorien. Smeltepunkt: mukat 104-105°C (metylalkohol-dietyler)

#### Eksempel 4

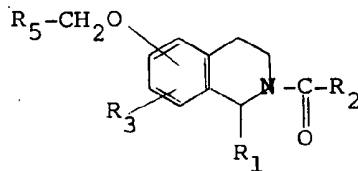
Produktet fra B b) oppvarmes med 59,1 g isopropylamin og 100 ml metylalkohol 10 timer i en autoklav ved 100°C. Etter inn-dampning til tørrhet ved redusert trykk rives resten med dietyler. Etter omkrystallisasjon av råproduktet fra eddiksyreetyler-dietyler erholder man 8,9 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-7-metoksy-isokinolin, smeltepunkt 89-90°C.

## P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling af terapeutisk aktive isokinolin-derivater med formelen



hvor  $R_1$  betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe,  $R_2$  et hydrogenatom eller en alkylrest med 1-4 C-atomer,  $R_3$  et hydrogenatom eller en metoksygruppe og  $R_4$  en isopropyl- eller tertiær butylrest samt deres salter med fysiologisk fordragelige syrer, k a r a k - t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbindelse med formelen II



hvor  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har ovenfor angitte betydning og  $R_5$  er gruppen  $\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{O}$  eller  $\text{Hal-CH}_2\text{-CHOH}$ ,

hvor Hal betyr et halogenatom, med et amin med den generelle formel  $R_4\text{NH}_2$ , hvor  $R_4$  har ovenfor angitte betydning og eventuelt overfører de således erholdte forbindelser til deres salter med fysiologisk fordragelige syrer.