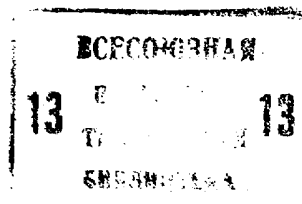




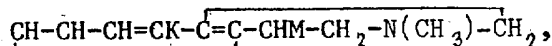
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



- (21) 3714140/23-04
- (62) 3604150/23-04
- (22) 22.03.84
- (23) 03.06.83
- (31) 1797/82, 1798/82, 1799/82
- (32) 04.06.82
- (33) HU
- (46) 15.02.88. Бюл. № 6
- (71) Эдьт Дьедьсерведьесети Дьяр (HU)
- (72) Дьюла Деак, Эржебет Зара, Лайош Дьерди, Мартон Фекете, Маргит Дода, Андраш Шереги, Бела Каньчка, Эржебет Тот, Мариа Хорват, Шандор Маньаи, Фридьнш Гергенъи и Дьердьи Васович (HU)
- (53) 547.781.785.07(088.8)
- (56) Неницеску К.Д. Органическая химия. М.: Иностранная литература, 1968, с.726.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОКИНОЛИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
- (57) Изобретение касается производных изокинолина (ПХ), в частности соединений общей формулы



где К - NH-C(O)OR; М - -C₆H₄X; X - H или галоген; R - низший алкил, или их фармацевтически приемлемых аддитивных солей, которые оказывают влияние как антидепрессанты на центральную нервную систему. Цель изобретения - создание новых активных веществ указанного класса с другим спектром действия. Их синтез ведут циклизацией соединения формулы: R-O-C(O)-NH-C₆H₄-O-(CH₂)₂-N(CH₃)-CH(OH)-C₆H₄X (где R и X указаны выше) в среде органического растворителя (бензола или галогенированного углеводорода) в присутствии кислого катализатора (HCl, H₂SO₄) преимущественно при 5-6 °С. Новые ПХ могут быть использованы для лечения болезни Паркинсона, но они по спектру действия отличаются от номифензина, так как не увеличивают спонтанную моторику, например у мышей и имеют меньшую токсичность. Терапевтический индекс ПХ в 2-6,8 раз выше номифензина. 3 з.п. ф-лы, 2 табл.

(19) SU (11) 1375130 A3

Изобретение относится к способам получения новых производных изохинолина, обладающих ценными фармацевтическими свойствами, и оказывают особенно ценное действие на центральную нервную систему, и могут найти применение в качестве антидепрессантов и средств лечения болезни Паркинсона.

Цель изобретения - получение новых производных изохинолина, спектр действия которых отличается от спектра действия структурного аналога - номифензина, обладающего также антипаркинсонным и антидепрессивным действием.

Пример 1. Получение 8-(этоксикарбониламино)-4-(п-хлорфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Раствор 13,1 г (0,047 моль) 8-амино-4-(п-хлорфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина и 300 мл безводного бензола смешивают с раствором 6,8 г (0,0625 моль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты и 60 мл безводного бензола. Реакционную смесь нагревают 2,5 ч до температуры кипения флегмы и отгоняют бензол. Остаток растворяют в 10 мл воды, подщелачивают добавлением 10 мл концентрированного раствора гидроокиси алюминия при перемешивании и охлаждении и трижды экстрагируют хлороформом порциями по 100 мл. Соединенные растворы хлороформа высушивают над безводным сульфатом натрия, испаряют и остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 7,3 г целевого соединения. Выход 45,6%. Белые кристаллы плавятся при 155°C.

(ММ = 344,845)

Рассчитано, %: С 66,19; Н 6,14; N 8,12; Cl 10,28.

$C_{19}H_{24}ClN_2O_2$

Найдено: С 66,79; Н 5,89; N 8,42; Cl 10,56.

Пример 2. Получение гидрохлорида 8-(этоксикарбониламино)-4-(п-хлорфенил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

7,3 г (0,0212 моль) полученного по примеру 1 основания суспендируют в 50 мл этанола и добавляют 10 мл насыщенного хлористым водородом этанола при охлаждении. К реакционной смеси добавляют эфир и осаждение продукта осуществляется полностью путем растирания о стенки колбы. Выпавший продукт отфильтровывают и промывают

эфиром. Получают 8,1 г целевого соединения. Выход около 100%. Белый порошок плавится при 145-150°C (разл.)

(ММ = 381,30)

Рассчитано, %: С 59,85; Н 5,82; N 7,35; Cl 18,60; Cl 9,30.

$C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Найдено, %: С 59,74; Н 6,06; N 7,17; Cl 18,54; Cl 9,21.

Пример 3. Получение 8-(этоксикарбониламино)-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

К раствору 5,5 г (0,023 моль) 8-амино-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина и 50 мл безводного бензола добавляют раствор 3,4 г (0,031 моль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты и 30 мл безводного бензола. Реакционную смесь нагревают в течение 3 ч до кипения и бензол отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 5 мл воды, раствор подщелачивают добавлением 30%-ного водного раствора гидроокиси натрия и трижды экстрагируют хлороформом порциями по 50 мл. Соединенные органические экстракты высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют. Остаток промывают холодным этанолом и перекристаллизовывают из этанола. Получают 3,0 г целевого соединения. Белые кристаллы плавятся при 178°C, выход 37,5%.

(ММ = 346,86).

Рассчитано, %: С 73,84; Н 7,15; N 9,02.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$

Найдено, %: С 73,96; Н 7,51; N 8,95.

Пример 4. Получение 8-(этоксикарбониламино)-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

2,6 г (0,01 моль) N-(2-амино-бензил)-1-фенил-2-метил-амино-1-этанола растворяют в 30 мл эфира. К раствору добавляют 0,79 г (0,01 моль) безводного пиридина и после этого 1,3 г (0,012 моль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты при энергичном перемешивании и охлаждении. Реакцию проводят при 15°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и выпивают в 30 мл воды со льдом. Водную фазу трижды экстрагируют эфиром порциями по 100 мл. Соединенные эфирные экстрак-

ты высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют при пониженном давлении. Получают 2,8 г N-(2-)-этоксикарбониламино(-бензил-)-1-фенил-2-метиламино-1-этанола. Полученное желтовато-белое масло в последующей стадии можно использовать без очистки.

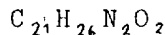
2,8 г указанного маслянистого остатка растворяют в 40 мл дихлорметана и раствор при 5-6°C в течение 30 мин при охлаждении и перемешивании выливают в 15,4 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь продолжают перемешивать при этой температуре еще 20 мин и выливают в 60 г льда. Смесь подщелачивают добавлением 30%-ного водного раствора гидроокиси натрия при охлаждении и перемешивании и трижды экстрагируют хлороформом порциями по 80 мл. Соединенные органические фазы высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют при пониженном давлении. Получают 2,3 г желтовато-белого твердого вещества. После перекристаллизации из этанола получают 2,0 г целевого соединения. $T_{пл}$ 174°C. Выход 64,5%. Белые кристаллы.

Пример 5. Получение 8-(бетоксикарбониламино)-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

2,4 г (0,1 моль) 8-амино-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина растворяют в 100 мл безводного бензола, после чего добавляют раствор 1,4 г (0,012 моль) бутилового эфира хлормуравьиной кислоты и 10 мл безводного бензола и реакционную смесь нагревают в течение 2 ч до температуры кипения. Смесь охлаждают, разбавляют 50 мл воды со льдом и подщелачивают концентрированным раствором гидроокиси аммония до pH 9. Бензольный слой отделяют, водную фазу дважды экстрагируют бензолом порциями по 20 мл и соединенные бензольные растворы высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют при пониженном давлении. Оставшееся оранжевое масло два раза перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,8 г целевого соединения. $T_{пл}$ 106°C. Выход 52,9%. Белый порошок плавится при 106°C.

(MM = 338,454)

Рассчитано, % C 75,43; H 6,63, N 8,37.



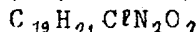
Найдено, %: C 75,19; H 6,44; N 8,57.

Пример 6. Получение 4-фенил-8-(β-хлорэтоксикарбониламино)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

3,5 г (0,015 моль) 8-амино-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина растворяют в 100 мл безводного бензола, после чего добавляют 1,28 г 0,016 моль безводного пиридина. По каплям при комнатной температуре при перемешивании и охлаждении добавляют раствор 2,14 г (0,015 моль) β-хлорэтилового эфира хлормуравьиной кислоты. Реакционную смесь перемешивают один час при комнатной температуре, выливают в 50 мл воды со льдом, органический слой отделяют и водную фазу три раза экстрагируют бензолом порциями по 30 мл. Соединенные органические экстракты высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют при пониженном давлении досуха. Получают 4,5 г желтовато-белого вещества. После двукратной перекристаллизации из этанола получают 2,7 г целевого соединения. Выход 52%. Белые кристаллы плавятся при 154°C.

(MM = 344,854).

Рассчитано, %: CO 66,18; H 6,14; N 8,12; Cl 10,28.



Найдено, %: CO 66,29; H 6,24; N 8,10; Cl 10,38.

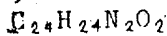
Пример 7. Получение 8-(бензилоксикарбониламино)-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина.

4,6 г (0,02 моль) 8-амино-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина растворяют в 100 мл безводного бензола и по каплям добавляют 6,2 г 90%-ного бензилоксикарбонилхлорида (5,2 мл, 0,03 моль) по каплям при 18°C. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, после чего разлагают 150 мл ледяной воды и при охлаждении льдом подщелачивают 30%-ным раствором гидроокиси натрия (10 мл). Бензольную фазу отделяют, водный слой экстрагируют 2×150 мл бензолом, раствор высушивают над безводным сульфатом натрия и испаряют. Остаток смешивают с 150 мл эфира, охлаждают, выпавший продукт отфильтровывают и промывают холодным эфиром. Желтовато-белый порошок (4,7 г $T_{пл}$ 142-

146°C) перекристаллизовывают из этанола. Получают 3,6 г целевого соединения. Выход 40%. Белые кристаллы плавятся при 147-148°C.

(ММ = 372,474).

Рассчитано, %: С 77,39; Н 6,49;
N 7,50.



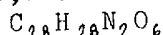
Найдено, %: С 77,50; Н 6,78;

N 7,70.

2,4 г (0,0064 моль) указанного основания суспендируют в 70 мл эфира, добавляют раствор 0,75 г (0,0064 моль) малеиновой кислоты и 5 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и охлаждают до 0°C. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают смесью 1:9 этанола и эфира и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,4 г малеата 8-(бензилоксикарбониламино)-4-фенил-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Выход 79%. Белый порошок плавится при 166-167°C.

(ММ = 488,544).

Рассчитано, %: С 68,84; Н 5,98;
N 5,73.



Найдено, %: С 68,76; Н 5,95;

N 5,82.

Новые соединения общей формулы I и их фармацевтически пригодные кислые аддитивные соли обладают ценными фармацевтическими свойствами и оказывают особенно ценное действие на центральную нервную систему. Указанные соединения общей формулы I могут найти применение в качестве антидепрессантов и средств лечения болезни Паркинсона.

Соединения, полученные согласно предлагаемому способу, входят в состав фармацевтических препаратов, которые в качестве активного вещества содержат одно или несколько соединений общей формулы I или фармацевтически пригодную соль и их инертные нетоксичные, твердые или жидкие фармацевтические носители.

Фармацевтические препараты могут находиться в твердой форме для орального применения, например таблетки, капсулы, драже, растворы, эмульсии, суспензии и прочие или в формах для парентерального введения, например для инъекций, фармацевтические препараты могут содержать обычные инерт-

ные твердые или жидкие носители, например тальк, крахмал, стеарат магния, карбонат магния, карбонат кальция, воду, спирты, полиалкиленгликоли и пр. Препараты могут содержать обычные фармацевтические вспомогательные вещества, например смазывающие, дезинтегрирующие средства, средства для придания вкуса и пр.

Фармакологическая активность предлагаемых соединений доказана следующими опытами:

1. острая токсичность. S.c. после 96-часового периода наблюдения измененное LD₅₀ значение;
 2. доза S.c., которая тормозит катаlepsию у 50% мышей, вызванную 13 мкмоль/кг дозой галоперидола;
 3. наименьшая доза i.p., которая увеличивает или снижает смертность мышей;
 4. доза S.c., которая у 50% мышей тормозит катаlepsию, вызванную дозой 110 мкмоль/кг тетрабеназина;
 5. доза S.c., которая у 50% мышей предотвращает птоз, вызванный дозой 79 мкмоль/кг тетрабеназина.
 6. наименьшая доза S.c., которая тормозит у мышей снижение ректальной температуры, вызванной дозой 1,6 мкмоль/кг резерпина;
 7. Наименьшая доза i.v. для кошек, которая повышает действие допамина, действующего на кровяное давление и мигательную перепонку;
 8. наименьшая доза S.c. у крыс, вызывающая стереотипность;
 9. доза для крыс, вызывающая после электролитического поражения Substantia nigra характерное поведение;
 10. доза, которая вызывает у крыс после четырехдневной обработки 0,073 мкмоль/кг сестрадиола оверэктомизированных за три недели до этого сигнификатное снижение профилактического отражения.
- Применяли следующие испытуемые соединения:
- 50 Соединение А - продукт по примеру 1 и известное для сравнения соединение номифензин, - 8-амино-4-фенил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин.
- Результаты испытаний сведены в таблице.
- Акую токсичность определяли на мышах. Опыты 2-6 также проводили на мышах.

В опыте 3 были приняты следующие обозначения: + - повышение моторики; - - снижение моторики.

Опыты 7-10 проводили на крысах. Испытуемые соединения 2, 8, 9 и 10 пригодны для оценки свойств испытуемых соединений по стимулированию допамина (потенциально - средство для лечения болезни Паркинсона). Испытуемые соединения 4, 5, 6 и 7 показывают, в какой степени соединения тормозят действие катехоламина, т.е. потенциальное антидепрессивное действие.

В таблице в качестве вещества для сравнения приводят номифензин. Это известное лекарство обладает антипаркинсонскими и антидепрессивным действием.

Спектр действия соединений в соответствии с предлагаемым изобретением отличается от спектра действия номифензина. Соединения общей формулы I не превышают спонтанную моторику мышей. Напротив, номифензин обладает увеличивающим спонтанную моторику действием. Отсутствие этого амфитаминарного, психомоторного стимулирующего действия с точки зрения терапии является благоприятным.

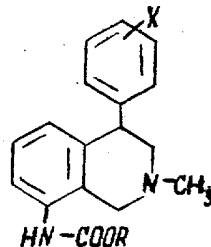
Соединение А отличается терапевтическими свойствами, обладает значительно меньшей токсичностью и большей активностью, чем номифензин. Терапевтический индекс соединения А в различных опытах был в 2-6,8 раз больше, чем соответствующие значения номифензина.

При сравнении действия антигалоперидола: типа допамина и действия антитетрабеназина, указывающего на антидепрессивное действие, можно установить следующее:

Частичное значение ED столбца 2 и 4 в случае соединения А является

наибольшим ($55:13 = 4,2$). Это указывает на то, что это соединение вызывает относительно более сильное антидепрессивное действие, чем антипаркинсонное. Это значение в случае номифензина (1,6) также является большим.

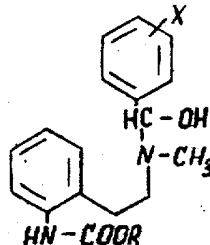
Формула изобретения
1. Способ получения производных изохинолина общей формулы



или их фармацевтически приемлемых аддитивных солей, где X - водород или галоген;

R - низший алкил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где X и R имеют указанные значения, подвергают циклизации в присутствии кислого катализатора в среде органического растворителя.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве кислого катализатора используют серную кислоту.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют галогенированный углеводород.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс проводят при 5-6°C.

| Испытуемое соединение | Доза, мкмоль/кг, в опытах | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------|----|----|------|----------------|----|-----|-----|------|----|----|-----|--|----|----|----|----|
| | 1 | | 2 | | 3 ² | | 4 | | 5 | | 6 | | ED ₁ ^{1*} ED ₄ | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | LD ₅₀ | ED | TI | ED | TI | ED | TI | ED | TI | ED | TI | | | | | | |
| Номифен- зин | 1128 | 56 | 20 | 28+ | 40 | 37 | 30 | 4,2 | 268 | 28 | 40 | 1,6 | 1,4 | 23 | 42 | 28 | |
| A | 2176 | 55 | 40 | 7,9- | 275 | 13 | 167 | 1,6 | 1360 | 26 | 84 | 4,2 | 1,3 | 21 | 39 | 26 | |

* $\frac{ED_1}{ED_4}$ - отношения эффективной дозы по примеру 2 на эффективную дозу по примеру 4.

Редактор Ю.Серета Составитель Г.Жукова Техред Л.Сердюкова Корректор А.Обручар

Заказ 623/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная,4