

(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141964

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 217/06



(21) Ansøgning nr. 4853/75 (22) Indleveret den 28. okt. 1975

(23) Løbedag 28. okt. 1975

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 28. jul. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den
15. nov. 1974, 2454198, DE
30. apr. 1975, 2519163, DE

(71) KNOLL AG, Ludwigshafen am Rhein, Postfach 210805, DE.

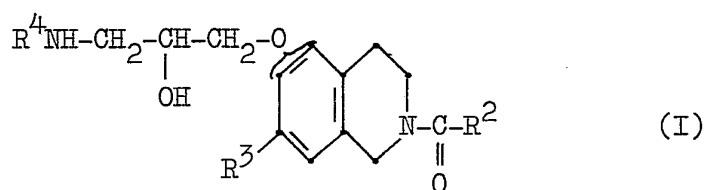
(72) Opfinder: Albert Westermann, Mohnstr. 46, 67 Ludwigshafen/Rhein, DE: Frank Zimmermann, Am Wiesbrunnen 25, 6730 Neustadt-Haardt, DE: Dirk Wuppermann, Hinter den Ruestern 28, 6713 Freinsheim, DE: Ludwig Friedrich, Nibelungenstr. 8a, 6831 Bruehl, DE: Manfred Raschack, Donnersbergstr. 7, 6714 Weisenheim am Sand, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Dansk Patent Kontor ApS.

(64) Analogifremgangsmåde til fremstilling af isoquinolinderivater eller salte deraf med fysiologisk acceptable syrer.

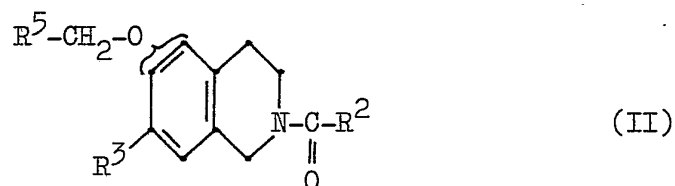
Der kendes en række stoffer, der virker blokerende på β -receptorer, dvs. stoffer, som bindes til β -receptorer uden at aktivere disse. Disse forbindelser har imidlertid den ulempe, at den β -blokerende virkning enten ikke specifikt vedrører et organ, eller at deres tålelighed ikke er optimal, eller at afstanden mellem terapeutisk virksom dosis og toksisk dosis (terapeutisk indeks) ikke er særlig stor.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte isoquinolin-derivater med den almene formel



hvori R^2 er et hydrogenatom eller en methylgruppe, R^3 et hydrogenatom eller en methoxygruppe og R^4 en isopropyl- eller tertiær butylgruppe, eller deres salte med fysiologisk acceptable syrer.

Denne fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I er ejendommelig ved, at man bringer en forbindelse med formlen



hvori R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, og R^5 er gruppen $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} - \text{CH} -$ eller $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, hvori Hal er et halogenatom, til

omsætning med en amin med den almene formel $R^4\text{NH}_2$, hvori R^4 har den ovennævnte betydning, og eventuelt overfører den således opnåede forbindelse til et salt med en fysiologisk acceptabel syre.

Den nævnte reaktion kan gennemføres i nær- eller fraværelse af et opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer, fortrinsvis isopropanol.

Omsætningen gennemføres fortrinsvis ved kogetemperatur for opløsningsmidlet; den lykkes imidlertid også ved stuetemperatur.

De hidtil ukendte epoxy- og chlorhydrinforbindelser, der tjener som udgangsmaterialer til fremstillingen af de omhandlede forbindelser, kan fremstilles på kendt måde ved omsætning af de tilsvarende isoquinolin-derivater med epichlorhydrin.

De omhandlede forbindelser kan anvendes som sådanne eller i form af deres salte med fysiologisk acceptable syrer. Egnede syrer er f.eks. saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, malonsyre, ravsyre, citronsyre, vinsyre, mælkesyre, diamidosulfonsyre, slimsyre og maleinsyre.

De omhandlede forbindelser udmærker sig ved en høj β -receptor-blokerende virkning og ringe toksicitet. Den β -receptor-blokerende virkning kan påvises på hjertets, blodkarsystemets og bronchialsystemets β -receptorer. Nogle af forbindelserne blokerer især hjertets β -receptorer, hvad der antagelig vil gøre dem egnet til anvendelse mod funktionelle hjertelidelser.

Den særlige β -receptor-blokerende virkning på hjertet i sammenligning med virkningen på karsystemet er blevet bestemt ved optagelse af EKG henholdsvis ved måling af blodtrykket hos 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). Til undersøgelse af effekten overfor broncho-dilaterende virkende midler anvendes hæmningen af isoprenalin-effekten på marsvins bronchialsystem (jfr. H. Konzett, H. og R. Rössler, (1940) *Arch.exp.Path. Pharmak.* 195, 71-74).

Til undersøgelserne blev følgende stoffer anvendt:

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin (A), 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin (B), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin (C), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-isoquinolin (D). 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin (E), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin (F), 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin (G), 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin (H).

Som sammenligningsstoffer anvendtes prindolol (e), propranolol (f) og practolol (g).

Tabel 1 angiver de eksperimentelt for A, B, E-H og f bestemte intravenøse doser (effektivdosis på hjertets, blodkarsystemets og bronchialsystemets β -receptorer = ED - hjerte, ED - blodkar, ED - bronchialsystem).

Tabel 1

Stof	ED-hjerte	ED-blodkar	ED-bronchi- al system
A	13 mg/kg	80 mg/kg	71 mg/kg
B	5,5 "	10 "	>40 "
E	6,6 "		6,5 "
F	2,4 "		2,8 "
G	7,6 "		5,8 "
H	1,5 "		2,9 "
f	1,2 "	1,2 "	0,18 "

Deraf fremkommer for disse stoffer følgende virkningsforhold:

Tabel 2

Stof	Hjerte : blodkar	Hjerte : bronchialsystem
A	1 : 6,2	1 : 5,5
B	1 : 1,8	1 : >7,2
E		1 : 1
F		1 : 1,2
G		1 : 0,8
H		1 : 1,9
f	1 : 1	1 : 0,15

Det ses, at kvotienterne for A, B, E, F, G og H er væsentligt gunstigere end kvotienterne for sammenligningsforbindelsen. Dette gælder især for forholdet mellem hjerte- og bronchialvirksom dosis, d.v.s. anvendelsen af hjertevirksomme doser fører ikke til en negativ påvirkning af bronchialsystemet.

Tabel 3 viser den overlegne terapeutiske bredde af de omhandlede stoffer i forhold til kendte β -receptor-blokerende midler. Værdierne i spalte I svarer til dem i tabel 1/ED-hjerte, dog ligger værdierne generelt lavere, fordi dyrene var forbehandlet med reserpin. Undersøgelserne af toksiciteten blev gennemført på albinomus ved intravenøs indgift. De opnåede værdier er angivet i spalte II.

Tabel 3

Stof	I		II	
	ED - hjerte		LD ₅₀	
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	"

Tabel 3 viser, at C og D ved høj virkning kun er lidt toksiske, d.v.s. har i forhold til sammenligningsforbindelserne e, f og g en væsentligt gunstigere terapeutisk bredde. Denne ligger for de omhandlede forbindelser i størrelsesordenen på ca. 800 til over 3000, for sammenligningsforbindelserne derimod på ca. 30 til noget over 300.

Som indikationsområde for de omhandlede forbindelser kommer på tale funktionelle hjertelidelser, såsom tachykardi eller hjertebanken, tachykarde hjerterytmeforstyrrelser, extrasystolie, angina pectoris, hyperkinetisk hjertesyndrom samt hypertoni.

Som indgiftsformer egner sig tabletter, kapsler og peroralt eller parenteralt indgivelige opløsninger. Som dosis anvendes ved peroral indgift ca. 1-200 mg, ved intravenøs indgift ca. 0,1-20 mg pr. menneske og dag.

Fremstilling af hidtil ikke beskrevne udgangsmaterialer.

A. N-Acyl-isoquinolin-derivater

- a) 46,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-isoquinolin-hydrobromid omsættes med 85 ml formamid i 1 time ved 140°C under omrøring. Efter afkøling til 100°C tilsættes 216 ml vand, hvorved reaktionsproduktet udkrystalliserer. Man får 34,0 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-isoquinolin, smp. 185,5-186°C (ethanol).

Analogt får man:

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-7-methoxy-isoquinolin, smp. 172,5-174°C.

- b) En blanding af 57,6 g 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-isoquinolinhydrobromid, 22,6 g vandfrit natriumacetat og 76,6 g eddikesyreanhydrid i 300 ml methylenchlorid holdes i 1 time under kogning under tilbagesvaling. Man tilsætter 300 ml vand, skil-ler den organiske fase fra og ekstraherer den vandige fase atter med methylenchlorid. Efter inddampning af methylenchlorid-udtrækkene opløser man remanensen i fortyndet natriumhydroxidopløsning, omrører i 30 minutter på kogende vandbad og udfælder reaktionsproduktet ved tilledning af carbondioxid. Det frasugede stof omkrystalliseres af ethanol. Man får 43,5 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-isoquinolin, smp. 135-136°C (ethanol - diisopropylether).
- B. (3-Chlor-2-hydroxy-propoxy)- og (2,3-epoxy-propoxy)-N-acyl-isoquinolin-derivater.
- a) Til en blanding af 26,6 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-isoquinolin og 42,5 g epichlorhydrin drypper man ved 60°C en opløsning af 6,8 g natriumhydroxid i 90 ml vand i løbet af en time. Man holder reaktionsblandingen i endnu 1 time ved denne temperatur, lader køle af og ekstraherer flere gange med methylenchlorid. Den over natriumsulfat tørrede organiske fase inddampes, og remanensen rives med diethylether. Man får 29,0 g 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, smp. 78-79°C (eddikesyreethylester - diethylether).
Analogt får man:
2-Acetyl-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin, smp. 69-70°C (eddikesyreethylester - diethylether).
6-(2,3-Epoxy-propoxy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-isoquinolin, smp. 121-121,5°C (eddikesyreethylester).
2-Acetyl-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-isoquinolin, smp. 111-112°C (eddikesyreethylester - diisopropylether).
- b) En blanding af 22,1 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-7-methoxy-isoquinolin, 27,8 g epichlorhydrin og 0,2 ml piperidin omsættes 18 timer ved 100°C under omrøring. Efter inddampning under formindsket tryk til tørhed optages remanensen

i 75 ml chloroform; der tilledes hydrogenchlorid og inddampes på ny til tørhed. Det opnåede 2-acetyl-6-(3-chlor-2-hydroxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-isoquinolin videreføres arbejdes uden rensning.

- c) Til en blanding af 53,2 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-isoquinolin og 83,3 g epichlorhydrin drypper man ved 60°C en opløsning af 13,6 g natriumhydroxid i 180 ml vand i løbet af 1 time. Man holder reaktionsblandingen i endnu 1 time ved denne temperatur, lader køle af og ekstraherer flere gange med methylenchlorid. Den over natriumsulfat tørrede organiske fase inddampes, og remanensen renses ved søjle-kromatografi over fugtig kiselgel (11,5% vand). Ved eluering med en blanding chloroform-eddikesyreethylester (30:1) og inddampning får man 59,7 g 5-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin som en farveløs olie.

Analogt får man:

2-Acetyl-5-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (farveløs olie).

Fremstilling af slutprodukter.

Eksempel 1

En blanding af 24,7 g 2-acetyl-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin og 73,1 g tertiært butylamin holdes i 72 timer under omrøring ved kogning. Man inddamper under formindsket tryk til tørhed og optager remanensen i diethylether. Efter afkøling og frasugning får man 25,1 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 74-75°C (eddikesyreethylester - diethylether).

Analogt får man:

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin, smp. 97-98°C (eddikesyreethylester - diisopropylether), udbytte: 85% af det teoretiske.

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin, smp. 114,5-115,5°C (eddikesyreethylester - diethylether), udbytte: 87% af det teoretiske.

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin, smp. 90-91°C (eddikesyreethylester - diethylether), udbytte: 90% af det teoretiske.

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 92-93°C (eddikesyreethylester - diisopropylether), udbytte: 93% af det teoretiske.

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 99-100°C (eddikesyreethylester - hexan), udbytte: 86% af det teoretiske.

Eksempel 2

En blanding af 23,3 g 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin og 73,1 g tertiært butylamin omsættes analogt med eksempel 1. Derved får man den rå base som en farveløs olie. Til overførelse til det neutrale mucat opvarmer man remanensen i den tidobbelte mængde ethanol med et ækvivalent slimsyre (10,5 g) i 30 minutter under tilbagesvaling. Efter afkøling får man 34,2 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-isoquinolin-mucate, smp. 173-174,5°C (vandigt methanol - diethylether).

Analogt får man:

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-isoquinolin-mucate, smp. 215-216°C (sønderdeling) (vand - acetone), udbytte: 93% af det teoretiske.

Eksempel 3

23,3 g 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin holdes med 59,1 g isopropylamin i 100 ml isopropanol i 5 timer under kogning under tilbagesvaling. Der inddampes, og remanensen rives med 150 ml diethylether. Man får 27,5 g 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 56,5-58°C.

Hydrochloridet fås ved til en opløsning af basen i isopropanol at sætte ethanolisk saltsyre og derpå tilsætte eddikesyreethylester, smp. 147-148°C.

Analogt får man:

2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 75-76°C (eddikesyreethylester - diethylether), udbytte: 79% af det teoretiske, smp. (hydrochlorid) 120-121°C.

2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin, smp. 100-101°C (eddikesyreethylester - diisopropylether), udbytte: 97% af det teoretiske.

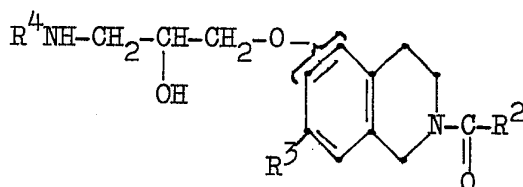
2-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-isoquinolin, smp. 50-51°C (diethylether), udbytte: 77% af det teoretiske, smp. (mucat) 104-105°C (methanol - diethylether).

Eksempel 4

Det ifølge IIb opnåede produkt opvarmes med 59,1 g isopropylamin og 100 ml methanol i 10 timer i autoklav til 100°C. Efter inddampning under formindsket tryk til tørhed rives remanensen med diethylether. Efter omkrystallisation af råproduktet af eddikesyreethylester-diethylether får man 8,9 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-7-methoxy-isoquinolin, smp. 89-90°C.

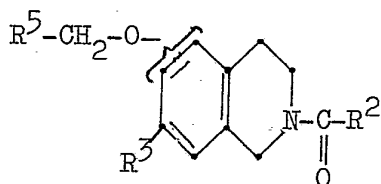
P A T E N T K R A V.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af isoquinolin-derivater med formlen



hvor R^2 er et hydrogenatom eller en methylgruppe, R^3 et hydrogenatom eller en methoxygruppe og R^4 en isopropyl- eller tertiær butylgruppe,

eller salte deraf med fysiologisk acceptable syrer, k e n d e t e g -
n e t ved, at man bringer en forbindelse med formlen



hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, og R^5 er gruppen
 $\text{CH}_2 - \text{CH} -$ eller $\text{HAL} - \text{CH}_2 - \text{CHOH} -$, hvori HAL er et halogenatom, til om-

sætning med en amin med den almene formel $R^4\text{NH}_2$, hvori R^4 har den oven-
for nævnte betydning, og eventuelt overfører de således opnåede for-
bindelser til deres salte med fysiologisk acceptable syrer.

Fremdragne publikationer:

Danske ans.nr. 6229/65 (patent 111114), 5148/74 (patent 135766).