



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.11.75 (P. 184714)

Pierwszeństwo: 15.11.74 dla zastrz. 1
30.04.75 dla zastrz. 2
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 217/06

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Knoll AG Chemische Fabriken, Ludwigschafen
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R₂ atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₃ atom wodoru lub grupę metoksyową, a R₄ grupę izopropylową lub trzyczłonową grupę butylową, oraz ich soli z fizjologicznie tolerowanymi kwasami.

Przydatnymi do wytwarzania soli są np. kwas solny, siarkowy, fosforowy, octowy, malonowy, bursztynowy, cytrynowy, winowy, mlekowy, dwuamidosulfonowy, słuzowy i maleinowy.

Znany jest cały szereg związków, które działają blokująco na β-receptory, to znaczy znane są związki, które działają na β-receptory, nie powodując ich pobudzenia. Związki te mają jednak tę wadę, że działanie β-blokujące nie dotyczy tylko jednego organu lub, że ich tolerowanie nie jest optymalne, ewentualnie że przedział pomiędzy dawką leczniczą i dawką toksyczną (indeks leczniczy) jest dla nich niewielki.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku odznaczają się dużym działaniem blokującym β-receptory i małą toksycznością. Działanie blokujące β-receptory można udowodnić na β-receptorach serca, układu naczyniowego lub układu oskrzelowego. Niektóre z tych związków blokują szczególnie β-receptory serca, co czyni je przydatnymi przy stosowaniu przeciw dolegliwościom czynności serca.

2

Szczególnie blokujące działanie β-receptorów na serce w porównaniu do działania na układ naczyniowy ustalono za pomocą pomiaru EKG ewentualnie za pomocą pomiaru ciśnienia krwi u świnki morskiej (porównaj J.R.C. Baird i J. Linnell, J. Pharm. Pharmac., 24, 880—885 (1972) i H.R. Kaplan, H.R. i M.A. Commarato, J. Pharmacol. Exp. Ther., 185, 395—405 (1973)). Dla zbadania skuteczności w stosunku do środków działających na oskrzela przeprowadza się opóźnienia efektu izoprenalinowego na układ oskrzelowy świnki morskiej (porównaj H. Konzett, H i R. Rösseler, Arch. exp. Path. Pharmac., 195, 71—74 (1949)).

Do badań stosowano następujące związki: 2-acetylo-1, 2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-izochinolinę (A), 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolinę (B), 2-formylo-1, 2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-izochinolinę (C), 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylamino-propoksy)-izochinolinę (D). Jako związki porównawcze stosuje się Prindolol (E), Propanolol (F), Praktolol (G).

Tablica 1 podaje eksperymentalnie ustalone dozylnie dawki dla A, B i F [skutecznej dawki (ED) dla β-receptorów serca, układu naczyniowego krwi i układu oskrzelowego = ED — serce, ED — układu naczyniowego krwi, ED — układu oskrzelowego].

Tablica 1

Związek	ED—serce	ED—układ krążeniowy	ED—układ oskrzelowy
A	13 mg/kg	80 mg/kg	71 mg/kg
B	5,5 „	10 „	40 „
F	1,2 „	1,2 „	0,18 „

Stąd wynikają dla tych związków następujące stosunki skuteczności:

Tablica 2

Związek	Serce : układ krążeniowy	Serce : układ oskrzelowy
A	1 : 6,2	1 : 5,5
B	1 : 1,8	1 : 7,2
F	1 : 1	1 : 0,15

Z tablicy jest widoczne, że ilorazy dla A i B są korzystniejsze niż iloraz dla związku porównawczego. Odnosi się to zwłaszcza do stosunku dawki działającej na serce do dawki działającej na oskrzela, to znaczy zastosowanie dawek działających na serce nie prowadzi do niekorzystnego wpływu na system oskrzelowy.

Tablica 3 wskazuje na szerszy zakres leczniczego stosowania związków wytwarzanych sposobem według wynalazku w porównaniu do znanych związków blokujących β -receptory. Wartości w rubryce I odpowiadają odpowiednim wartościom z tablicy 1 dla ED—serca, lecz generalnie są te wartości niższe, ponieważ na zwierzęta działano poprzednio rezerpiną. Badania nad toksycznością przeprowadzono na białych myszach przy podawaniu dożylnym. Otrzymane wartości podano w rubryce II.

Tablica 3

Związek	I ED—serce	II 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 „

Tablica 3 wskazuje, że C i D są przy dużej skuteczności mniej toksyczne, to znaczy w porównaniu do porównawczych związków E, F i G wykazują istotnie szerszy zakres stosowania leku. Zakres ten leży dla nowych związków najogólniej od około 800 do ponad 3000, zaś dla związków porównawczych od około 30 do nieco ponad 300.

Jako zakresy wskazań stosowania nowych związków wchodzi w rachubę dolegliwości czynności serca jak częstoskurcz lub kołatanie serca, częstoskurczowe zaburzenia rytmu serca, przedwczesne skurcz serca, Angina pectoris, hiperkinetyczny syndrom sercowy i podobnie jak nadciśnienie.

Jako sposoby stosowania przydatne są tabletki, kapsułki i roztwory podawane doustnie lub pozajelitowo. Przewiduje się jako dawkę przy doustnym podawaniu około 1—200 mg, przy podawaniu dożylnym około 0,1—20 mg liczone dziennie na człowieka.

Według wynalazku sposób wytwarzania związku o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, R_3 oznacza grupę o wzorze 3 lub Hal—CH₂—CHOH—, gdzie Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze R_4 NH₂, w której to aminie R_4 ma znaczenie wyżej podane i wytworzone tym sposobem związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole fizjologiczne tolerowanymi kwasami.

Według wynalazku reakcję można przeprowadzać w obecności rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są korzystnie niższe alkohole, szczególnie izopropanol.

Reakcja wymiany przebiega w temperaturze pokojowej, korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Nie znane dotychczas związki epoksydowe i pochodne chlorohydryny, służące do wytwarzania związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku otrzymuje się w znany sposób przez reakcję wymienną pochodnych izochinolini z epichlorohydryną.

Pochodne N-acylo-izochinolini stosowane jako materiały wyjściowe wytwarza się niżej opisanymi sposobami:

Przykład I. 46,0 g bromowodoru 1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksyizochinolini poddaje się reakcji mieszając przez 1 godzinę w temperaturze 140°C z 85 ml formamidu. Po ostudzeniu do 100°C dodaje się 216 ml wody, przy czym wykrystalizuje się produkt reakcji. Otrzymuje się 34,0 g 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-izochinolini, temperatura topnienia 185,5—186° (etanol).

W sposób analogiczny otrzymuje się:

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 172,5—174°C.

Przykład II. Mieszaninę 57,6 g bromowodoru 1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-izochinolini, 22,6 g bezwodnego octanu sodu i 76,6 g bezwodnika kwasu octowego w 300 ml chlorku metylenu utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Dodaje się 300 ml wody, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje warstwę wodną ponownie chlorkiem metylenu. Po odparowaniu wyciągów otrzymanych z chlorkiem metylenu rozpuszcza się pozostałość w rozcieńczonym wodorotlenku sodu, miesza 30 minut na wrzącej kąpeli wodnej i wytrąca produkt reakcji za pomocą rozpuszczenia dwutlenku węgla. Odsączony związek przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymuje się 43,5 g 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-izochinolini, temperatura topnienia 135—136°C (etanol — eter dwuizopropylowy).

Analogicznie otrzymuje się:

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 161—162°C.

Przykład III. Do mieszaniny 86,3 g chloro-

wodorku 1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-7-metoksy-izochinolininy, 138,2 g węglanu potasu, 600 ml chlorku metylenu i 480 g wody wkrapla się w czasie 1 godziny w temperaturze pokojowej 55,5 g chlorku propionylu. Miesza się następnie jeszcze 18 godzin, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje dwukrotnie warstwą wodną za pomocą chlorku metylenu. Wyciągi chlorku metylenu suszy się i odparowuje. Otrzymuje się 65,8 g 1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-7-metoksy-2-propionilo-izochinolininy, temperatura topnienia 116—118°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

Przykład IV. Ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny 122,3 g chlorowodorku 5-benzyluksy-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolininy, 140 ml kwasu mrówkowego i 700 ml formamidu. Wylewa się następnie na 2,5 kg lodu i ekstrahuje za pomocą chlorku metylenu. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem roztworu w chlorku metylenu do sucha przekształca się pozostałość z mieszaniną metanolu i wody. Otrzymuje się 102,3 g 5-benzyluksy-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksyizochinolininy, temperatura topnienia 117,5—118,5°C.

89,2 g 5-benzyluksy-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolininy rozpuszcza się w 450 ml kwasu octowego lodowatego i uwodornia w temperaturze pokojowej i ciśnieniu normalnym w obecności 4,5 g 5% węgla palladowanego. Po zakończeniu pobierania wodoru, odsąca się od katalizatora i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekształceniu pozostałości z etanolu otrzymuje się 57,2 g 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-hydroksy-6-metoksy-izochinolininy, temperatura topnienia 172,5—173,5°C.

Analogicznie otrzymuje się:

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 175—176°C.

Przykład V. Mieszaninę 122,3 g chlorowodorku 5-benzyluksy-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolininy, 36,1 g octanu sodu, 81,7 g bezwodnika kwasu octowego i 500 ml chlorku metylenu miesza się przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia. Po ostudzeniu dodaje się 500 ml wody, oddziela warstwę organiczną i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 99,5 g 2-acetylo-5-benzyluksy-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 94—95°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

Z powyższego otrzymuje się 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-hydroksy-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 186—187,5°C, w sposób analogiczny do otrzymywania 5-benzyluksy-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksyizochinolininy, opisany wyżej.

Pochodne. (3-chloro-2-hydroksy-propoksy)- i (2,3-epoksy-propoksy)-N-acylo-izochinolininy.

Przykład VI. Do mieszaniny 26,6 g 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-izochinolininy i 42,5 g epichlorohydryny wkrapla się w temperaturze 60°C w czasie 1 godziny roztwór 6,8 g wodorotlenku sodu w 90 ml wody. Utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w powyższej temperaturze jeszcze 1 godzinę, studzi i ekstrahuje wielokrotnie za

5 pomocą chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszoną nad siarczanem sodu odparowuje się i pozostałość rozciera z eterem. Otrzymuje się 29,0 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolinę, temperatura topnienia 78—79°C (octan etylu — eter dwuetylowy).

W sposób analogiczny otrzymuje się:

2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolinę, temperatura topnienia 69—70°C (octan etylu — eter dwuetylowy).

6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 121—121,5°C (octan etylu).

2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 111—112°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-2-propionilo-izochinolinę, temperatura topnienia 67—68°C (eter dwuetylowy).

2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 124°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

2-formylo-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 67—68°C (eter dwuetylowy).

2-acetylo-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 86,5—87°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 119—123°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

2-acetylo-7-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolinę, temperatura topnienia 80,5—82°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

Przykład VII. Poddaje się reakcji mieszając 40 w ciągu 18 godzin w 100°C mieszaninę 22,1 g 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-hydroksy-7-metoksy-izochinolininy z 27,8 g epichlorohydryny i 0,2 ml piperydyny. Po odparowaniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość wychwytuje się za pomocą 75 ml chloroformu, przepuszcza chlorowodor i ponownie odparowuje do sucha. Otrzymaną 2-acetylo-6-(3-chloro-2-hydroksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-izochinolinę przerabia się dalej bez oczyszczania.

Przykład VIII. Do mieszaniny 53,2 g 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-hydroksy-izochinolininy i 83,3 g epichlorohydryny wkrapla się w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny roztwór 13,6 g wodorotlenku sodu w 180 ml wody. Utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w podwyższonej temperaturze jeszcze 1 godzinę, studzi i ekstrahuje wielokrotnie za pomocą chlorku metylenu. Warstwę organiczną wysuszoną nad siarczanem sodu odparowuje się i pozostałość oczyszcza za pomocą chromatografii kolumnowej poprzez wilgotny żel krzemionkowy (11,5% wody). Poprzez eluowanie za pomocą mieszaniny chloroformu i octanu etylu (30:1) i odparowaniu otrzymuje się 59,7 g 5-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolininy jako bezbarwny olej.

W sposób analogiczny otrzymuje się:

2-acetylo-5-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolinę (olej bezbarwny).

2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-1-metylo-izochinolinę (olej bezbarwny).

2-formylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 101—102,5°C (octan etylu — eter dwuetylowy).

2-formylo-8(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 73—74°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy).

2-acetylo-8-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-7-metoksy-izochinolinę (olej bezbarwny).

Poniższe przykłady ilustrują bliżej sposób wytwarzania, według wynalazku, nowych pochodnych izochinolininy.

Przykład IX. Utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 72 godziny mieszaninę 24,7 g 2-acetylo-6-(2,3-epoksy-propoksy)-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolininy i 73,1 g III-rzęd.-butyloaminy. Odparowuje się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i rozpuszcza pozostałość w eterze. Po ostudzeniu i odsączeniu otrzymuje się 25,1 g 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolininy, temperatura topnienia 74—75°C (octan etylu — eter dwuetylowy).

Analogicznie otrzymuje się:

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolinę, temperatura topnienia 97—98°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy), wydajność: 85% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 67—68°C (eter dwuetylowy — eter dwuizopropylowy), wydajność 85% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 57—58°C, wydajność: 55% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 133,5—135,5°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy), wydajność: 80% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 77—78°C (eter dwuetylowy), wydajność: 40% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-7-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolinę, temperatura topnienia 88—89,5°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy), wydajność: 98% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 114,5—115,5°C (octan etylu — eter dwuetylowy), wydajność: 87% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 90—91°C (octan etylu — eter dwuetylowy), wydajność: 90% teoretycznej.

1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-7-metoksy-2-propionyl-izochinolinę, temperatura topnienia 80—80,5°C (octan etylu — eter dwuetylowy), wydajność: 94% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-izochinolinę, temperatura topnienia 92—93°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy), wydajność: 93% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolinę, temperatura topnienia 99—100°C (octan etylu — heksan), wydajność: 86% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-6-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 92—92,5°C (octan etylu — eter dwuetylowy), wydajność 93% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 99—100°C (octan etylu — eter dwuizopropylowy), wydajność 41% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-7-metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 110—111°C (octan etylu — heksan), wydajność: 64% teoretycznej.

Przykład X. Przereagowuje się analogicznie do przykładu I mieszaninę 23,3 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolininy i 73,1 g III-rzęd.-butyloaminy. Otrzymuje się surową masę jako bezbarwny olej. Dla przeprowadzenia w obojętny mukonian ogrzewa się pozostałość przez 30 minut pod chłodnicą zwrotną w dziesięciokrotnej ilości etanolu z równoważnikiem kwasu słabego (10,5 g). Po ostudzeniu otrzymuje się 34,2 g mukonianu 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolininy, temperatura topnienia 173—174,5°C (metanol zawierający wodę — eter dwuetylowy).

Analogicznie otrzymuje się:

Mukonian 1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-2-propionyl-izochinolininy, temperatura topnienia 167—168°C (z rozkładem) (woda — aceton), wydajność: 91% teoretycznej.

Mukonian 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-izochinolininy, temperatura topnienia 215—216°C (z rozkładem) (woda — aceton), wydajność: 93% teoretycznej.

Mukonian 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolininy, temperatura topnienia 201—202°C (z rozkładem) (woda — aceton), wydajność: 64% teoretycznej.

Mukonian 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-8-(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolininy, temperatura topnienia 182°C (z rozkładem) (metanol zawierający wodę — eter), wydajność: 43% teoretycznej.

Przykład XI. 23,3 g 6-(2,3-epoksy-propoksy)-2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-izochinolininy oraz 59,1 g izopropylaminy w 100 ml izopropanolu utrzymuje się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez 5 godzin. Odparowuje się i po-

została rozciera z 150 ml eteru dwuetylowego. Otrzymuje się 27,5 g 2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropioloamino-propoksy)-izochinolini, temperatura topnienia 56,5—58°C.

Chlorowodorek wytwarza się przez zadanie roztworu zasady w izopropanolu roztworem kwasu solnego w etanolu i dodatek octanu etylu, temperatura topnienia 147—148°C.

Analogicznie otrzymuje się:

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropioloamino-propoksy) izochinolinę, temperatura topnienia 75—76°C (octan etylu — eter dwuetylowy), wydajność: 79% teoretycznej, temperatura topnienia chlorowodoru 120—121°C.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropioloamino propoksy)-7-metoksy-izochinolinę, temperatura topnienia 100—101°C (octan etylu — eter dwuizopropiowy), wydajność: 97% teoretycznej.

2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropioloamino-propoksy)-7 metoksy-1-metylo-izochinolinę, temperatura topnienia 123,5—124,5°C (octan etylu — eter dwuizopropiowy), wydajność: 89% teoretycznej.

2-formylo-1,2,3,4-czterowodoro-5-(2-hydroksy-3-izopropioloamino-propoksy)-izochinolinę, temperatura topnienia 50—51°C (eter dwuetylowy), wydajność: 77% teoretycznej, temperatura topnienia mikonianu 104—105°C (metanol — eter dwuetylowy).

Przykład XII. Otrzymany według przykładu II produkt ogrzewa się w autoklawie przez 10 godzin i temperaturze 100°C z 59,1 g izopropioloaminy i 100 ml metanolu. Po odparowaniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem rozciera się pozostałość z eterem dwuetylowym. Po przekrystalizowaniu produktu surowego z mieszaniny octanu etylu i eteru dwuetylowego otrzymuje się 8,9 g 2-acetylo-1,2,3,4-czterowodoro-6-(2-hydroksy-3-izopropioloamino-propoksy)-7-metoksy-izochinolini, temperatura topnienia 89—90°C.

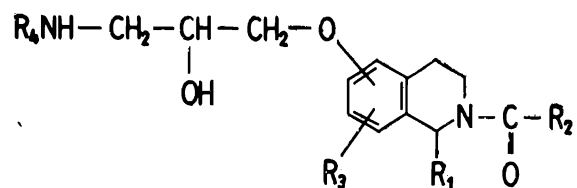
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych izochinolini o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom

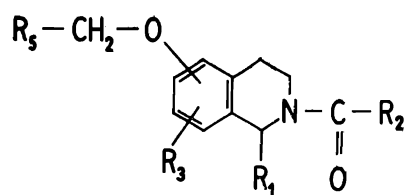
wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyową w pozycji 7, a R_4 oznacza resztę izopropiową lub III-rzęd-butylową, przy czym reszta zawierająca grupę R_4 znajduje się w położeniu 6 pierścienia izochinolinowego oraz ich soli z fizjologicznie tolerowanymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza grupę o wzorze 3 poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym R_4NH_2 , w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie i wytworzone związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole fizjologicznie tolerowanymi kwasami.

2. Sposób wytwarzania pochodnych izochinolini o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza resztę izopropiową lub III-rzęd-butylową, przy czym reszta zawierająca grupę R_4 znajduje się w położeniu 5 pierścienia izochinolinowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza grupę o wzorze 3, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym R_4NH_2 , w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie i wytworzone związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole z fizjologicznie tolerowanymi kwasami.

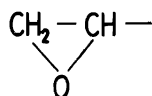
3. Sposób wytwarzania pochodnych izochinolini o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_3 atom wodoru lub grupę metoksyową a R_4 grupę izopropiową lub grupę trzeciorzędową butylową oraz ich soli z fizjologicznie tolerowanymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane a R_5 oznacza grupę o wzorze $Hal-CH_2-CHOH$, gdzie Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym R_4NH_2 , w której to aminie R_4 ma znaczenie wyżej podane i wytworzone tym sposobem związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole z fizjologicznie tolerowanymi kwasami.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3