



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 60566
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 02 1982
Patent meddelat

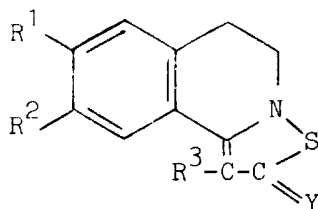
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 513/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	791377
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	27.04.79
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	29.05.74
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	27.04.79
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.10.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.05.73

Unkari-Ungern(HU) CI-1381

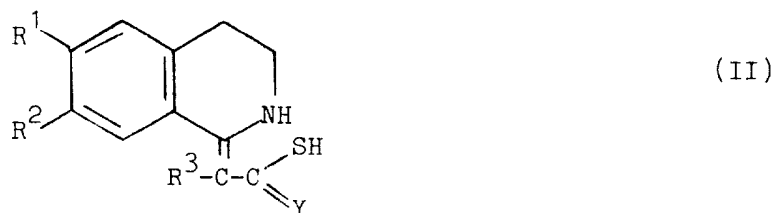
- (71) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., To u. 1-5,
Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Kálmán Harsányi, Budapest, Kálmán Takács, Budapest, Pál Kiss, Budapest,
László Szekeres, Szeged, Gyula Papp, Szeged, Éva Benedek, Győr, Unkari-
Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien 2H,4H-5,6-dihydro-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliini-
johdannaisten valmistamiseksi, joilla on sydänlihaksen supistus-
kykyä kohottava vaikutus - Förfarande för framställning av 2H,4H-
5,6-dihydro-1,2-tiazolo[3,2-a]isokinolinderivat med hjärtmuskeln
kontraktilitet förhöjande verkan
- (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 1644/74 (patentti 57262) -
Avdelad från ansökan 1644/74 (patent 57262)

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien isotiatsolokinoliiniyhdisteiden
valmistamiseksi, joiden kaava on



(I)

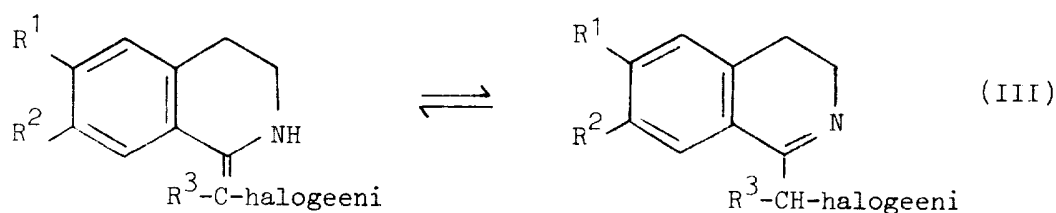
Keksinnölle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on



ja että saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai saatu kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola haluttaessa muutetaan vapaaksi emäkseksi.

Ensisijaisesti voidaan yleisen kaavan (I) keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää lääkkeinä. Merkillepantavaa on näiden yhdisteiden edullinen vaikutus sydänlihakseen, pieneen verenkiertoon ja sydänlihaksen hapenkulutukseen. Yhdisteiden myrkyllisyys on vähäinen. Keksinnön mukaisen yhdisteryhmän eräitä edustajia voidaan myös käyttää sydänlääkkeinä. Toisia keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hengitystä edistävinä aineina.

Kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi lähdetään edullisesti isokinoliinista, jonka kaava on



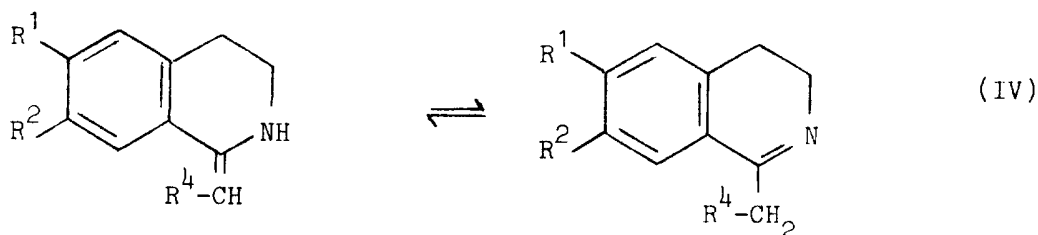
ts. yhdisteestä, jonka isokinoliinirenkaassa on 1-asemassa halogeenilla substituoitu sivuketju. Tämä yhdiste saatetaan reagoimaan vastaavan rikkihittoisen hiilihappojohdannaisen kanssa.

Kuten kaavasta ilmenee, voivat yhdisteet III esiintyä vähintään kahdessa tautomeerisessä muodossa.

Kaavan (III) mukaisina yhdisteinä tulevat ensisijassa kysymykseen yhdisteet, joissa on bromilla substituoitu sivuketju ja joita voidaan helposti valmistaa bromaamalla vastaavasti substituoituja 1-metyyleeni-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliineja. Monissa tapauksissa on edullista käsitellä muodostunutta isokinoliinia, jossa on bromilla substituoitu sivuketju, eristämättä yhdistettä reaktioseoksesta.

Saattamalla kaavan (III) mukainen isokinoliini reagoimaan rikkihittoisen hiilihappojohdannaisen kanssa, saadaan yhdessä tai useammassa vaiheessa kaavan (II) mukaisia isokinoliineja.

Voidaan myös lähteä isokinoliinista, jonka kaava on



jossa R^4 on vety, alempialkyyli, aryyli, syano, karboksyyli, karboksyylihalogenidi tai karboksyyliamidi. Saatettaessa tällainen yhdiste reagoimaan rikki-pitoisen hiilihappojohdannaisen kanssa saadaan, mahdollisesti useammassa vaiheessa, kaavan (II) mukaisia rikki-pitoisia yhdisteitä.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan esimerkiksi saattaa reagoimaan bentsoyylisotiosyanaatin kanssa. Tällöin muodostuu isokinoliini, joka on renkaassa substituoitu N-bentsoyylisotiosyyliryhmällä, josta bentsoyyliryhmä voidaan haluttaessa poistaa hydrolysoimalla. Näistä välituotteista voidaan valmistaa 1,2-tiatsoloisokinoliineja, joiden fuusioituneessa rengassysteemissä on 2-asemassa iminoryhmä tai =N-bentsoyyliryhmä.

Bentsoyylisotiosyanaattireaktio suoritetaan edullisesti asetonissa, klooratussa liuottimessa, ketonissa, nitriilissä, jonka hiiliatomien lukumäärä on alhainen, tai eetterissä.

Eräässä suoritustavassa kaavan (II) mukaisten lähtöaineiden valmistamiseksi lähdetään kaavan (IV) mukaisesta yhdisteestä, jossa R^4 on syanoryhmä ja joka saatetaan reagoimaan rikkivedyn kanssa, jolloin saadaan kaavan (II) mukainen, tiokarbamoyylillä substituoitu yhdiste, josta saadaan hapettamalla vastaava 1,2-tiatsoloisokinoliini. Reaktio suoritetaan edullisesti siten, että systeemiin johdetaan emäksisen aineen, kuten trietyyliamiinin, piperidiinin, kuitenkin edullisesti pyridiinin, läsnäollessa kaasumaista rikkivetyä lämpötilassa 0-50°C. Rikkivedyn liittämistä voidaan nopeuttaa suorittamalla toimenpide korkeissa lämpötiloissa suljetussa astiassa.

Saatettaessa kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan etyyli-magnesiumbromidin kanssa tapahtuu trans-grignardisointi. Reaktiossa vapautuu etaania, joka poistetaan reaktioseoksesta kuumentamalla. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti tolueenissa, joka sisältää pienen määrän eetteriä. Jos saatu yhdiste saatetaan reagoimaan rikkivedyn kanssa, saadaan myös kaavan (II) mukainen yhdiste, ja nimenomaan sellainen yhdiste, jonka sivuketju on substituoitu ditiokarboksiryhmällä.

Saatettaessa kaavan (IV) mukainen yhdiste, jonka sivuketju on substituoitu karbonyylikloridilla, reagoimaan natriumvetysulfidin kanssa saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vety ja Y on happi.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan kaavan (II) mukaisista isokinoliineista hapettamalla 1,2-tiatsoloisokinoliineja.

Hapetus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti bromilla tai jodilla happoa vastaanottavan aineen kuten pyridiinin, kinoliinin, pikoliinin, lutidiinin tms. läsnäollessa. Reaktiolämpötila on yleensä noin 50°C.

Alan asiantuntijalle on itsestään selvää, että lähtöaineiden valmistukseen käytettävät hiilihappojohdannaiset valitaan siten, että muodostuvaan 1,2-tiatsolirenkasaan saadaan suoraan halutut substituentit.

8-vastaavasti 9-asemassa oleva hydroksiryhmä voidaan tällöin alkyloida, vastaavasti alkoksiryhmä voidaan muuttaa hydroksiryhmäksi. Eetterisidoksen katkaisemiseen voidaan käyttää halogeenivetyhappoa, pyridiinihydrokloridia tms. Alkoksiryhmä voidaan saada aikaan happoa vastaanottavan aineen läsnäollessa vastaavan alkyylihalogenidin tai -sulfaatin avulla. Alkyyliryhmä sisältää tällöin 1-4 hiiliatomia.

Tiatsoloisokinoliini, jonka 1-asemassa on syano-, karbamoyyli- tai karbalkoksiryhmä, voidaan muuttaa vastaavaksi johdannaiseksi, jonka 1-asemassa on karboksyyliryhmä.

1-asemassa oleva nitriiliryhmä voidaan muuttaa happoamidi- tai karboksyyliryhmäksi käsittelemällä hapolla. Nitriiliryhmä puolestaan voidaan muuttaa happoamidiksi väkevilla hapoilla, esimerkiksi rikkihapolla tai polyfosforihapolla, sekä alkaalisella vetyperoksidilla. Tähän käytetään ennen kaikkea rikkihappoa. 1-asemassa oleva nitriiliryhmä voidaan muuttaa karboksyyliryhmäksi myös emäksellä käsittelemällä. Nitriiliryhmä voidaan muuttaa karbalkoksiryhmäksi hapolla katalysoidun alkoholyysin avulla. Haptoamidiryhmä voidaan muuttaa nitriiliryhmäksi fosforipentoksidilla, fosforioksikloridilla tai tionyylikloridilla.

Hapettamalla kaliumpermanganaatilla yhdiste, jonka 1-asemassa on metyyli-ryhmä, voidaan saada vastaava karboksyyliryhmällä substituoitu yhdiste. Fuusioyhdisteen 1-asemassa oleva karboksyyliryhmä voidaan esteröidä alkoholilla protonikatalyyttisesti tai dekarboksyloida kuumentamalla.

Fuusoidun rengassysteemin 2-asemassa iminoryhmällä substituoitu yhdiste voidaan alkyloida tavanomaisilla alkylointiaineilla, tarkoituksenmukaisesti lisäämällä vahvaa emästä ja muodostamalla suola. Voidaan käyttää esimerkiksi natriumalkoholaattia, -amidia, -hydridiä. N-asema voidaan asyloida esimerkiksi pyridiinissä useilla asylointiaineilla, kuten karboksylihappoklorideilla, ariyli- tai alkyylisulfonihappoklorideilla. Isotiatsoloisokinoliinin 1-asemassa olevasta asyylisubstituoidusta iminoryhmästä voidaan 1-7 hiiliatomia sisältävä asyyliryhmä lohkaista pois happamen hydrolyysin avulla.

Saatettaessa iminoryhmän sisältämä fuusioyhdiste reagoimaan amiinisuolan kanssa, saadaan vastaava N-substituoitu johdannainen. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti dimetyyliformamidissa liuottimen kiehumispisteessä.

Kaavan (I) mukaiset emäkset voidaan muuttaa suoloikseen hapoilla, esimerkiksi suolahapolla, rikkihapolla, fosforihapolla, typpihapolla, etikkahapolla, rodaanihapolla, propionihapolla, maitohapolla, omenahapolla, sitruunahapolla, meripihkahapolla, maleiinihapolla, fumaarihapolla, etaanisulfonihapolla, bentsoehapolla, salisyylihapolla, asparagiinihapolla, vastaavasti happamiksi suoloikseen moniarvoisilla hapoilla.

Yleisen kaavan (I) mukaisista yhdisteistä voidaan tunnettuun tapaan ja mahdollisesti tavanomaisten kantaja- ja apuaineiden lisäämisen jälkeen valmistaa tabletteja, rakeita, peräpuikkoja, kapseleita, liuoksia, pulvereita tai ruiske-liuoksia.

Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

1-syano-2-imino-2H,4H-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidi

Liuotetaan 1,45 g (0,005 moolia) 1-(α -tiokarbamoyyli)-syanometyleeni-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksi-isokinoliinia 25 ml:aan vedetöntä pyridiiniä ja liuokseen tiputetaan 30-40°C:ssa 0,8 g (0,01 moolia) bromia metanoliliuoksena. Reaktioseosta sekoitetaan tunti ja jäädytetään huoneen lämpötilaan. Sakka suodattetaan ja saadaan 1,1 g 1-syano-2-imino-2H,4H-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidia. Kiteytetään 50-%:isesta etanolista, sp. 276-277°C, hajooa.

Analyysi $C_{14}H_{14}N_3O_2BrS$ (mol.paino = 368,26)

Laskettu: % C 45,65 H 3,86 N 11,41 Br 21,97 S 8,71

Saatu: % C 45,88 H 3,78 N 11,66 Br 22,05 S 9,02.

Esimerkki 2

2-imino-2H,4H-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidi

Liuokseen, jossa on 1,32 g (0,005 moolia) α -(6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-1-isokinolyyli)tioasetamidia ja 25 ml pyridiiniä, tiputetaan 28-30°C:ssa liuos, jossa on 0,8 g (0,01 moolia) bromia ja 5 ml metanolia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä tunti tässä lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännös kiteytetään vedettömästä etanolista. Saadaan 8,0 g 2-imino-2H,4H-5,6-dihydro-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidia. Tuote sulaa hajoten 194-195°C:ssa.

Analyysi $C_{13}H_{14}N_2O_2BrS$ (mol.paino = 342,23)

Laskettu: % C 45,35 H 4,2 N 8,1 Br 23,45 S 9,45

Saatu: % C 45,62 H 4,12 N 8,18 Br 23,34 S 9,36.

Lähtöaineena käytetty tiohappoamidi valmistetaan seuraavasti:

Liukseen, jossa on 11,5 g (0,05 moolia) 1-syanometyleeni-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia ja 5,05 g (0,05 moolia) trietyyliamiinia 70 ml:ssa pyridiiniä, johdetaan 3,75 g rikkivetyä, ja saatu reaktioseos pannaan metalliseen pommiputkeen. Pommiputkea kuumennetaan öljyhauteessa 100°C:ssa kuusi tuntia. Reaktioseos kaadetaan veteen samalla sekoittaen ja erottuneet kellertävän valkeat kiteet suodatetaan. Saadaan 11,2 g α -(6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-1-isokinolyyli)-tioasetamidia, sp. 205-206°C (uudelleenkiteytetty nitrometaanista).

Analyysi $C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (mol.paino = 264,35)

Laskettu: % C 59,06 H 6,10 N 10,52 S 12,13

Saatu: % C 59,15 H 6,12 N 10,50 S 12,05.

Esimerkki 3

1-syano-2H,4H-5,6-dihydro-2-N-bentsoyyli-imino-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidi

3,93 g (0,01 moolia) α -syano-3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-isokinolin-1-yyli-tio-N-bentsoyyliamidiasetamidia kuumennetaan kiehuvalle vesihauteelle 50 ml:ssa etikkahappoa sekoittaen. Seoksen jäähdyttyä 80°C:seen, siihen lisätään tiptoittain 6,28 g (0,025 moolia) bromia liuotettuna 25 ml:aan etikkahappoa. Saadaan liuos, josta jatkettaessa sekoitusta 80-90°C:ssa alkaa n. 1/4 tunnin kuluttua saostua kiteistä tuotetta. Tunnin sekoituksen jälkeen reaktioseos jäädytetään ja suodatetaan. Saadaan 5,4 g bromidia, joka keitetessä asetonissa hajoaa. Saadaan 3,5 g (72 %) 1-syano-2H,4H-5,6-dihydro-2-N-bentsoyyli-imino-8,9-dimetoksi-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinihydrobromidia, sp. 224°C (haj.) (uudelleenkiteytetty etikkahaposta).

Analyysi $C_{21}H_{18}BrN_3O_3S$ (mol.paino = 472,36)

Laskettu: % C 53,39 H 3,84 N 8,90 Br 16,92

Saatu: % C 53,59 H 3,57 N 8,98 Br 16,89.

Lähtöaine voidaan valmistaa saattamalla vastaava 1-metyyli-3,4-dihydroisokinoliini ja bentsoyyli-isotiosyanaatti reagoimaan keskenään.

Menetelmä uusien 2H,4H-5,6-dihydro-1,2-tiatsolo[3,2-a]isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on sydänlihaksen supistuskkyä kohottava vaikutus ja joiden kaava on

R1C1=CC=C2C(=C1)C(=NC(=C2)C(=S)C(=Y)R3)CCN2 (II)

ja sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa 1-asemassa on karbamo-
yyli- tai karboksyyli-ryhmä, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa 1-asemassa on syano-
ryhmä, haluttaessa hydrolysoidaan,

sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa 2-asemassa on =N-bentso-
yyli, kaavan I mukainen yhdiste, jossa 2-asemassa on iminoryhmä, haluttaessa
asyloidaan,

ja sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa 2-asemassa on =N-
alkyyli, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa 2-asemassa on iminoryhmä, haluttaessa
alkyloidaan,

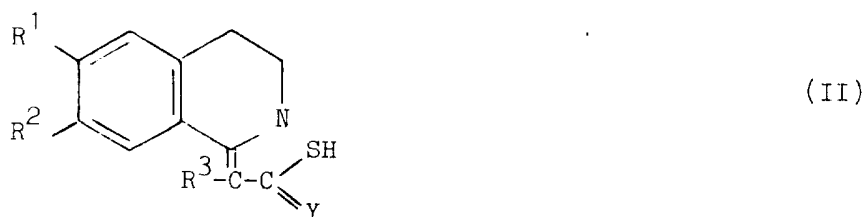
ja että saatu kaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muutetaan suolaksi tai
saatu kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola haluttaessa muutetaan vapaaksi emäkseksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya 2H,4H-5,6-dihydro-1,2-tiazolo[3,2-a]-isokinolinderivat med hjärtmuskeln kontraktilitet förhöjande verkan och med formeln



vari R^1 och R^2 betecknar en hydroxigrupp eller en alkoxigrupp med 1-4 kolatomer, R^3 är en väteatom eller en cyano-, karboxyl- eller karbamoylgrupp och Y är en radikal med formeln $=N-R^4$, vari R^4 är en väteatom eller en alkylgrupp eller en bensoylgrupp och deras salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



vari R^1 , R^2 , R^3 och Y har ovan angiven betydelse, oxideras med brom eller jod, och om så önskas, för att erhålla en förening med formeln (I), vilken har i 8- och 9-ställningen en lägre alkoxigrupp, en förening med formeln (I), vilken har i 8- och 9-ställningen en hydroxigrupp, alkyleras, och om så önskas, för att erhålla en förening med formeln (I), vilken har i 8- och 9-ställningen en hydroxigrupp, från en förening med formeln (I), vilken har i 8- och 9-ställningen en lägre alkoxigrupp, alkylgruppen avspaltas, och om så önskas, för att erhålla en förening med formeln (I), vilken har i 1-ställningen en karbamoyl- eller karboxylgrupp, en förening med formeln (I), vilken har i 1-ställningen en cyanogrupp, hydrolyseras, och om så önskas, för att erhålla en förening med formeln (I), vilken har i 2-ställningen $=N$ -alkyl, en förening med formeln (I), vilken har i 2-ställningen en iminogrupp, alkyleras och att, om så önskas, den erhållna föreningen med formeln (I) omvandlas till ett salt eller det erhållna saltet av en förening med formeln (I) omvandlas till en fri bas.