



C (45) Patenti on myönnetty
Patentti- ja rekisterihallituksessa
1984.08.01 klo 12.00

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 498/04, 513/04
// (C 07 D 498/04, 221:00, 265:00),
(C 07 D 513/04, 221:00, 279:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

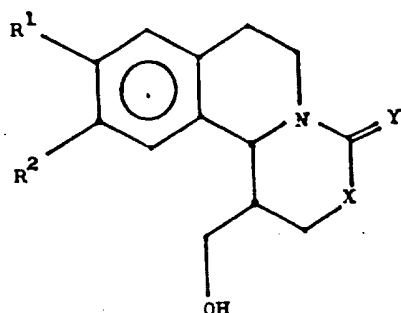
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	851155
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	22.03.85
(24) Alkupäivä - Giltighetsdag	22.03.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	24.09.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	23.03.84
Unkari-Ungern(HU) 1162/84 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar R.T., 19-21 Gyömrői ut., Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (72) Gabor Bernath, Szeged, Jenő Kobor, Szeged, Alajos Kalman, Budapest, Ferenc Fülöp, Szeged, Attila Sohajda, Kisvarda, Elemer Ezer, Budapest, György Hajos, Budapest, Eva Palosi, Budapest, Laszlo Denes, Budapest, Laszlo Szporny, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Seppo Laine Ky
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(hydroksimetyyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-/1,3/oksatsino- tai tiatsino/4,3-a/-isokinoliini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 1-(hydroximetyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-/1,3/oxazino- eller tiazino/4,3-a/isokinolinderivat

(57) Tiivistelmä:

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan (I)



(I)

mukaisten 1-(hydroksimetyyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino- tai tiatsino[4,5-a]isokinoliini johdannaisten ja niiden happoadditio- ja kvaternaaristen suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa

R¹ ja R² merkitsevät 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,

X on happi tai rikki,

Y on =O-, =S-, tai =NR³-ryhmä, jossa

R³ on vety, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä

alkyyli, 3 - 8 hiiliatomia sisältävä syklo-

alkyyli tai valinnaisesti substituoitu fenyyli.

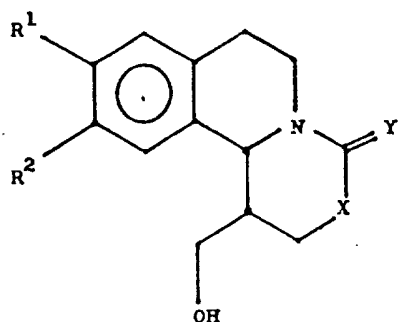
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, esimerkiksi niillä on verisuonia laajentava, sekä kouristusta ja ripulia estävä ja ehkäisevä aktiivisuus.

(57) Sammandrag:

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya
 1-(hydroximetyl)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]-oxazino-
 eller tiazino[4,5-a]isokinolinderivat med formel (I), vari
 R^1 och R^2 är alkoxi med 1 - 6 kolatomer,
 X är syre eller svavel,
 Y är en =O-, =S-, tai =NR³-grupp, vari
 R^3 är väte, alkyl med 1 - 6 kolatomer, cykloalkyl
 med 3 - 8 kolatomer eller en valbart substituerad
 fenyl,

samt syraadditions- och kvaternära salter därav.

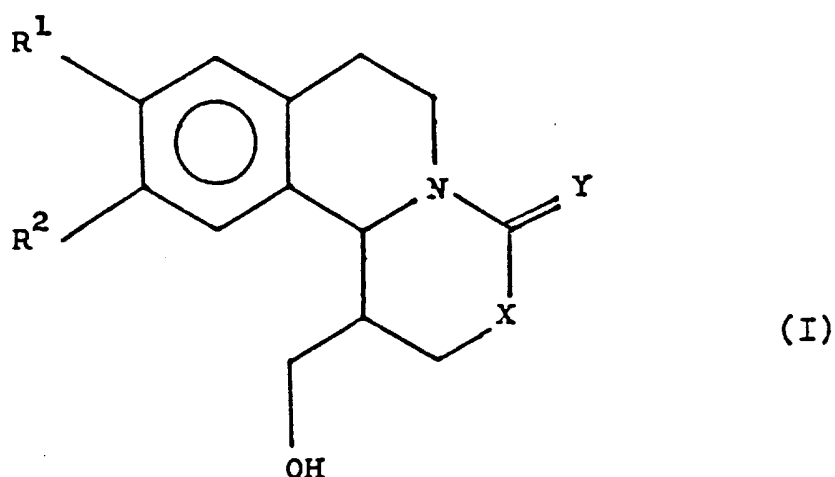
Föreningarna med formel (I) är farmaceutiskt aktiva, t.ex.
 uppvisar de vasodilativ, antispasm och antidiarretisk akti-
 vitet.



(I)

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(hydroksimetyyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino- tai tiatsino[4,3-a]isokinoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on uusien isokinoliinijohdannaisten valmistus. Etenkin keksinnön kohteena on uusien, kaavan (I)



mukaisten 1-(hydroksimetyyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino- tai tiatsino[4,5-a]isokinoliinijohdannais- ten ja niiden happoadditio- ja kvaternaaristen suolojen val- mistus, jossa kaavassa

R^1 ja R^2 merkitsevät 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,
 X on happi tai rikki,
 Y on =O-, =S-, tai =NR³-ryhmä, jossa
 R^3 on vety, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 5 - 8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli tai fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomilla.

Käsite "1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli" tähteen R^3 määritelmässä tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkyyli-ryhmiä, esim. metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopro- pyyliä, n-butyliä, isobutyliä, sek-butyyliä, tert-butyy- liä, n-pentyliä, isopentyliä, n-heksyyliä, isoheksyyliä jne.

Tähteiden R^1 ja R^2 määritelmässä käytetyt alkoksiryhmät ovat suoraketjuisia tai haarautuneita ja ne käsittävät metoksin, etoksin, n- tai isopropoksin, n-, sek- tai tert-butoksin, n- tai isopentoksin tai n- tai isoheksyylioksin jne.

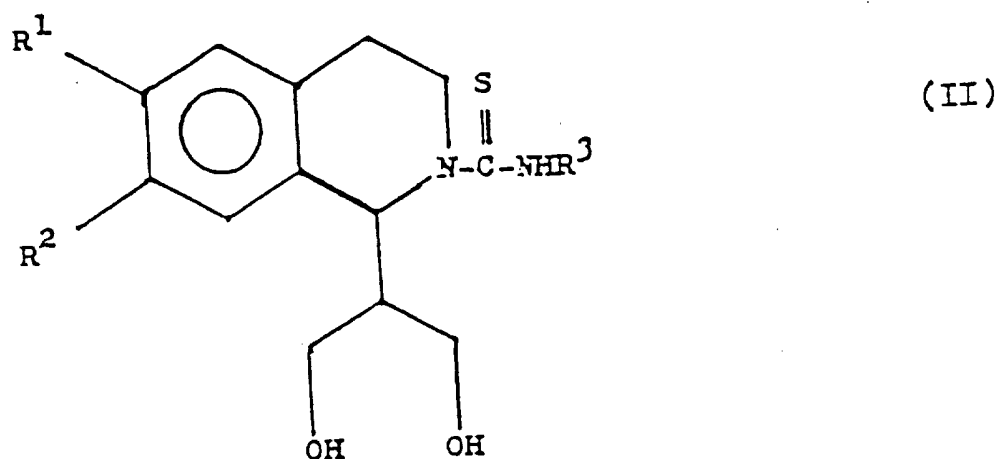
Tähteen R^3 määritelmässä edullisia fenyylin substituentteja ovat halogeenit, sopivimmin kloori.

5 - 8 hiiliatomia sisältävien sykloalkyylien edullinen edustaja tähteen R^3 määritelmässä on sykloheksyyli.

Keksinnön mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa R^1 , R^2 , X, Y ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja niiden happoadditio- ja kvaternaariset suolat voidaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

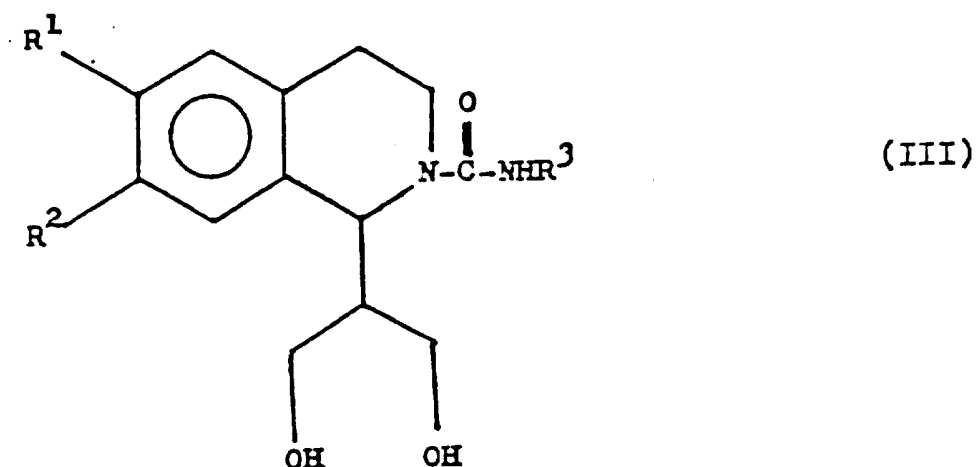
a) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X on happi ja Y on $=NR^3$ -ryhmä (R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä),

a₁) bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliinijohdannainen, jolla on kaava (II)



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa ja saatua tiuronium-suolaa käsitellään emäksellä eristämisen jälkeen tai ilman tätä; tai

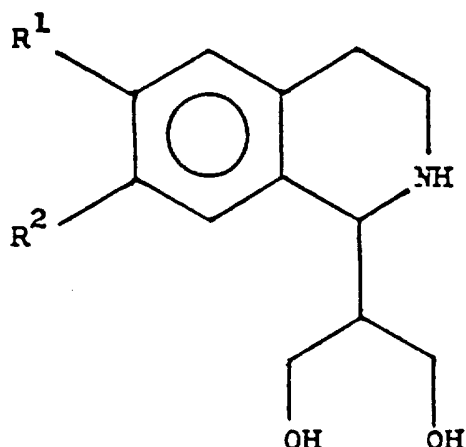
a₂) bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliinijohdannainen, jolla on kaava (III),



jossa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, käsitellään dehydrataatioaineella; tai

b) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X on rikki, Y on =NR³-ryhmä, ja R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, kaavan (II) mukainen bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliinijohdannainen, jossa kaavassa R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, käsitellään hapolla; tai

c) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X on happi, Y on happi tai rikki, ja R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin yllä, bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliinijohdannainen, jolla on kaava (IV)



(IV)

jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, tai sen happoaditiosuola saatetaan reagoimaan kaavan $HlgCOOAlk$ tai $CSHlg_2$ mukaisen reaktiivisen karbonihappojohdannaisen kanssa, jossa kaavassa Hlg tarkoittaa halogeenia ja Alk tarkoittaa alkyyliä, valinnaisesti hapon tai emäksen läsnäollessa,

ja haluttaessa muunnetaan jonkin menetelmän a_1), a_2) ja c) mukaisesti valmistettu oksatsino-yhdiste, jossa X on happi ja Y , R^1 , R^2 sekä R^3 merkitsevät samaa kuin kyseisessä menetelmämuunnelmassa, vastaavaksi tiatsino-yhdisteeksi, jossa X on rikki, kun taas muut substituentit ovat muuttumattomia, saattamalla oksatsino-yhdiste reagoimaan sopivan rikkiyhdisteen, edullisesti fosforipentasulfidin, kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on rikki ja X , R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Y on $=NR^3$ -ryhmä ja R^3 merkitsee fenyyliä, kun taas X , R^1 ja R^2 pysyvät muuttumattomina, saattamalla ensin mainittu yhdiste reagoimaan aniliinin kanssa $Hg(II)$ oksidin läsnäollessa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa Y merkitsee $=NR^3$ -ryhmää, ja X , R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^3 merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyli-ryhmää, R^3 -ryhmä fenyyliksi saattamalla yhdiste reagoimaan aniliinin kanssa, tai vastaavasti muunnetaan kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa Y , X , R^1 ja R^2

merkitsevät samaa kuin yllä ja R^3 merkitsee fenyyliä, R^3 -ryhmä 1 - 4 hiiliatomia sisältäväksi alkyyliryhmäksi saattamalla yhdiste reagoimaan vastaavan alkyylamiinin kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan menetelmän c) mukaisesti valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa Y on happi, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Y on rikki, saattamalla ensin mainittu yhdiste reagoimaan sopivan rikkiyhdisteen, edullisesti fosforipentasulfidin kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen happoadditio- tai kvaternaarisiksi suolaksi.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat farmaseuttisesti aktiivisia, esimerkiksi niillä on verisuonia laajentava, sekä kouristusta ja ripulia estävä ja ehkäisevä aktiivisuus. Keksinnön tehtävänä on edelleen saada aikaan farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti sopivia suoloja aktiivisena aineosana yhdessä farmaseuttisten kantoaineiden ja/tai täyteaineiden kanssa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan rakenteellisesti pitää tehokkaan hypotensiivisen 3,4-dihydro-2(1H)-isokino-liini-karboksamidin (US-patenttijulkaisu 3 157 573) sykklisinä analogeina.

Heterocycles-lehdessä [20 (1983), 1325-1329] on selostettu eräiden oksatsino- ja tiatsinoisokinoliini-johdannaisten valmistusta. Näiden johdannaisten C_4 -hiilessä on iminoryhmä, mutta sanotut yhdisteet eroavat kemialliselta rakenteeltaan keksinnön mukaisista yhdisteistä siinä, että C_1 -hiili ei ole substituoitu hydroksimetyyliryhmällä. Kirjoituksessa ei ole lähemmin selvitetty yhdisteiden vaikutuksia vaan todetaan yleisesti, että niillä guanidiinijohdannaisilla, joiden typ-

piatomi on substituoitu hapella tai rikillä, on lukuisia farmaseuttisia ominaisuuksia.

1-(β -hydroksietyyli)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin saattamista renkaansulkemisreaktioon sekä mainitun yhdisteen formaldehydijohdannaisia on käsitelty kahdessa julkaisuissa: Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions II. 3 (1977) 370-380 ja Archiv Pharmaceutica 229 (1966), 997 - 1002. Julkaisut koskevat pääasiallisesti tuotteiden avaruuskonfiguraatiota sekä oksatsino-renkaan muodostumismekanismeja. Valmistettuihin yhdisteisiin mahdollisesti liittyviä biologisia vaikutuksia ei ole selvitetty.

Journal of Heterocyclic Chemistry-lehden artikkelissa [10 (1973), 435 - 437] selostetaan 1,3-oksatsino[4,3-a]isokinoliini-rengasjärjestelmän muodostumista 1-(syanometyleen)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinin reagoidessa formaldehydin kanssa. Renkaansulkeutumisen jälkeen poistetaan oksatsinorengaan kaksoissidokset pelkistämällä. Saatu tuote eroaa esillä olevista yhdisteistä mitä tulee valmistusmenetelmään ja kemialliseen rakenteeseen (C_1 on substituoitu syanoryhmällä, C_4 on substituoitumaton). Artikkelissa ei liioin ole mainintaa tuotteen farmaseuttisesta vaikutuksesta.

Aikaisempi FI-patenttimme 76806 koskee oksatsinoisokinoliinirungon omaavien yhdisteiden valmistusta. Yhdisteillä on immunosuppressiivinen, antidepressiivinen, analgeettinen ja antipyreettinen aktiivisuus. Ne estävät myös vatsahapon eritystä. Esillä olevan hakemuksen mukaiset yhdisteet eroavat kemialliselta rakenteeltaan, valmistusmenetelmältään sekä farmaseuttiselta aktiivisuudeltaan FI-patentin mukaisista yhdisteistä. Niinpä FI-patentin 76806 mukaisilla yhdisteillä ei ole sopivaa spasmolyyttistä vaikutusta (vrt. FI-patenttijulkaisun taulukko I), kun sensijaan esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat sekä spasmolyyttisesti että vasodilatorisesti aktiivisia.

FI-patentit 57262 ja 60566 koskevat selllaisten tiatsoli- ja isotiatsoliisokinoliinijohdannaisten valmistusta, joilla on sydämen toimintaa tehostava vaikutus. Näiden rungoltaan erilaisten yhdisteiden valmistus eroaa myös esillä olevan keksinnön lopputuotteiden valmistuksesta.

FI-patenttijulkaisussa 63588 on selostettu rakenteellisesti erilaisten yhdisteiden valmistusta, joilla yhdisteillä on analgeettinen, antipyreettinen sekä tulehduksia estävä aktiivisuus. Tässä tapauksessa tiatsinoryhmä on liitetty isokinoliinirungon [3,4-b]-asemaan, kun taas esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä vastaava rengasasema on [4,3-a].

Yhteenvedona voidaan siten todeta, että keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat ominaisuuksiltaan tunnetun tekniikan mukaisista yhdisteistä siinä, että niillä on verisuonia laajentava (vasodilatorinen) ja kouristuksia estävä (spasmolyttinen) vaikutus.

Kaavan (II) ja (III) mukaiset yhdisteet, joita käytetään lähtöaineina menetelmämuunnelmissa a₁), a₂) ja b), voidaan valmistaa vastaavista N-substituoimattomista yhdisteistä HU-patenttihakemuksen 3652/83 (EP-patenttihakemuksen 84112855.6) mukaisesti tavanomaisilla N-substituutioreaktioilla.

Kaavan (IV) mukaiset N-substituoimattomat yhdisteet, joita käytetään lähtöaineina menetelmämuunnelmassa c), on esitetty HU-patenttihakemuksessa 3651/83 (EP-patenttihakemuksessa 84112856.4).

Menetelmämuunnelmassa a₁) käytetään mieluummin metyylijodida alkyylihalogenidina. Lähtöainetta voidaan käyttää mooliekvivalenttisena määränä, mutta mieluummin reaktio suoritetaan alkyylihalogenidin, esim. metyylijodidin ylimäärässä. Menetelmämuunnelman a₁) erään edullisen sovellutusmuodon mukaisesti

kaavan (II) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan metyylijo-
didin kanssa huoneenlämpötilassa, mutta reaktio voidaan suo-
rittaa myös hieman korotetussa lämpötilassa. Muodostunut me-
tyyliitiuroniumjodidi hajotetaan eristämisen jälkeen tai
eristämättä emäksellä orgaanisessa liuottimessa. Tiuronium-
suolan hajottamisen kanssa rinnan tapahtuu syklisointi, joka
tuottaa halutun kaavan (I) mukaisen yhdisteen. Emäksenä käy-
tetään mieluummin alkalimetallihydroksidia tai -karbonaat-
tia, etenkin natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia, mie-
luummin alkanolisessa, esim. metanolisessa tai etanolisessa
väliaineessa.

Menetelmämuunnelman a₂) mukaisesti syklisointi suoritetaan
käsittelemällä kaavan (III) mukainen yhdiste dehydrataatio-
aineella. Dehydrataatioaineena voidaan käyttää mitä tahansa
tähän tarkoitukseen tunnettua ainetta, kuten tionyyliklori-
dia tai fosforioksikloridia. Reaktionopeus on tyydyttävä jo
huoneenlämpötilassa, mistä syystä lämpötilaa ei tarvitse
korottaa.

Menetelmämuunnelmassa b) käytetään happona mieluummin mine-
raalihappoja, kuten kloorivetyhappoa, rikkihappoa, fosfori-
happoa, etenkin kloorivetyhappoa. Reaktio suoritetaan iner-
tissä, mieluummin polaarissa orgaanisessa liuottimessa,
etenkin 1 - 4 hiiliatomia sisältävässä alkanolissa, esim.
etanolissa.

Menetelmämuunnelman c) mukaisesti kaavan (I) mukaiset isoki-
nolin-4-onijohdannaiset valmistetaan saattamalla kaavan (IV)
mukaiset yhdisteet reagoimaan reaktiivisten karbonihappojoh-
dannaisten kanssa. Reaktiivisina karbonihappojohdannaisina
voidaan käyttää esimerkiksi fosgeenia, kloorimuurahaishapon
metyyli- tai etyyliesteriä, ureaa, tioureaa, jne. Karboni-
happojohdannaisten luonteen mukaan reaktio suoritetaan emäk-
sen tai hapon läsnäollessa. Jos esimerkiksi käytetään etyyli-
kloroformiaattia, reaktio suoritetaan emäksen, esim. alkali-
metallibikarbonaatin, kuten natriumbikarbonaatin läsnäolles-
sa.

Menetelmässä c) saadut isokinolin-4-oni-yhdisteet (Y = happi) voidaan muuntaa vastaaviksi isokinoliini-4-tioneiksi (Y = rikki) tekniikan tasolla tunnetuilla menetelmillä. Muunto suoritetaan sopivalla rikkiyhdisteellä, esim. fosforipentasulfidilla inertissä ei-polaarisessa orgaanisessa liuottimessa, huoneenlämpötilan ja seoksen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa, mieluummin korotetussa lämpötilassa.

Kaavan (I) mukaiset oksatsiiniyhdisteet, jotka tähteenä X sisältävät hapen, voidaan muuntaa vastaaviksi tiatsinoyhdisteiksi (X = rikki) tunnetulla tavalla. Reaktio suoritetaan sopivan rikkiyhdisteen, esim. fosforipentasulfidin avulla ilman liuotinta sulattamalla kaavan (I) mukaisen lähtöyhdisteen ja fosforipentasulfidin seos.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Y on rikki, voidaan muuntaa haluttaessa vastaaviksi kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa Y merkitsee $=NR^3$ -ryhmää. Esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on fenyyli, voidaan valmistaa saattamalla vastaava isokinoliini-4-tioni reagoimaan aniliinin kanssa $Hg(II)$ oksidin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, mieluummin huoneenlämpötilassa.

Tähteen Y määritelmässä esiintyvässä $=NR^3$ -ryhmässä R^3 voidaan muuntaa haluttaessa joksikin toiseksi tähteen R^3 määritelmän puitteissa olevaksi ryhmäksi. Esimerkiksi yhdisteet, joissa R^3 on fenyyli, voidaan saada saattamalla vastaavat yhdisteet, joissa R^3 merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, mieluummin etyyliä, reagoimaan aniliinin kanssa. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, mieluummin alkanolissa, huoneenlämpötilan ja palautusjäähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa, mieluummin palautusjäähdyttäen.

Yhdisteiden antispasmiaktiivisuus testattiin seuraavilla menetelmillä.

Maksimaalinen sähköshokki (MES) hiirellä

Shokki annettiin sarveiskalvoelektrodilla (20 mA, 0,2 sek., HSE-Schockgerät, tyyppi 207). Eläimien, joilla ei esiintynyt toonista, ekstensorista spasmia sähköshokki käsittelyn tuloksena, katsottiin olevan suojattuja (ks. Swinyard et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 (1952)).

Metratsolispasmi (MET) hiirellä

Esikäsitteilyn jälkeen eläimille annettiin 125 mg/kg pentyleenitetrasolia subkutaanisesti. Eläimien, joilla ei esiintynyt a) kloonista, b) toonista ekstensorista spasmia ja jotka jäivät eloon kokeessa, katsottiin olevan suojattuja. Tarkkailuaika: yksi tunti (Everett L.M. ja Richards R.K.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 (1944)).

Testiyhdisteet:

yhdiste "A": 1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliini

yhdiste "B": 1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]tiatsino[4,3-a]isokinoliini.

Tulokset on esitetty alla taulukossa I.

Taulukko A

Yhdiste	Antispasmiaktiivisuus (%)	
	MES	MET
Yhdiste "A"	-	40
Yhdiste "B"	-	40

Vasodilatorista aktiivisuutta seurattiin mittaamalla fosfodiesterasientsyymien (PDE) aktiivisuus [Pösch, G.: N.S. Arch. Pharmacol. 268 (1972) 272-290]. Biologinen aktiivisuusaste näkyi syklistä 3,5-adenosiini-monofosfaattia hajottavan PDE-entsyymien inhibitiosta. Spasmolyyttisen vaikutuksen ja PDE-inhibointiaktiivisuuden välillä on voimakas korrelaatio [Kukovetz, W. R. ja Pösch, G.: N.S. Arch. Pharmacol. 267 (1970) 189-194]. Somlyo, A.P. ja Somlyo, S.V. ovat selostaneet PDE-inhiboinnin ja vasodilatorisen aktiivisuuden välistä korrelaatiota [Pharmacol. Rev. 22 (1970), 249].

Seuraavassa taulukossa on annettu rotan aivoista eristetyille PDE-entsyymille suoritettujen kokeiden tulokset. Vertailuaineena käytettiin papaveriinia, jolla on sileisiin lihaksiin kohdistuva spasmolyyttinen vaikutus sekä jolla myös on voimakas PDE-entsyymiä estävä aktiivisuus.

Kokeissa käytettiin seuraavia yhdisteitä:

Yhdiste "B" 1-(hydroksimetyyli)-4-(fenyyli-imino)-9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiatsino[4,3-a]isokinoliini

Yhdiste "C" 1-(hydroksimetyyli)-4-(fenyyli-imino)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-

tiatsino[4,3-a]isokinoliini
Yhdiste "D" 1-(hydroksimetyyli)-4-(sykloheksyyli-imino)-
9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-
tiatsino[4,3-a]isokinoliini

Taulukko B

Yhdiste	Konsentraatio mooli/l	<u>PDE-inhibitio (%)</u>	
		1×10^{-5}	5×10^{-5}
B		30,6	37,7
C		23,8	41,7
D		31,4	36,9
Papaveriini		9,5	40,2

Keksinnön mukaiset kaavan (I) yhdisteet voidaan muuntaa happoadditiosuoloiksi saattamalla ne reagoimaan sopivien happojen kanssa.

Suolanmuodostus voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten 1 - 6 hiiliatomia sisältävässä alifaattisessa alkoholissa, liuottamalla kaavan (I) mukainen yhdiste liuottimeen ja lisäämällä valittu happo tai sen saman liuottimen kanssa muodostettu liuos ensimmäiseen liuokseen, kunnes siitä tulee hieman hapan. Tämän jälkeen happoadditiosuola eroaa ja se voidaan poistaa reaktioseoksesta esim. suodattamalla.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kvaternaariset suolat valmistetaan tavanomaisilla kvaternointitekniikoilla.

Haluttaessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet tai niiden suolat voidaan alistaa lisäpuhdistukseen, esim. uudelleenkiteytykseen. Uudelleenkiteytyksessä käytetyt liuottimet valitaan kiteytettävän yhdisteen liukenevuus- ja kiteytymisominaisuuksien mukaan.

Uudet kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat suolat voidaan valmistaa terapeuttisiin tarkoituksiin käytettäväksi valmisteiksi. Keksinnön kohteena ovat tästä syystä myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät aktiivisena aineosana vähintään yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti sopivaa suolaa yhdessä farmaseuttisten kantoaineiden ja/tai täyteaineiden kanssa. Voidaan käyttää kantoaineita, jotka ovat tavanomaisia tähän tarkoitukseen ja sopivia käytettäväksi parenteraalisesti tai enteraalisesti, samoin kuin muita lisäaineita. Kantoaineina voidaan käyttää kiinteitä tai nestemäisiä yhdisteitä, esimerkiksi vettä, gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, pektiiniä, magnesiumstearaattia, steariinihappoa, talkkia, kasviöljyjä, kuten maapähkinäöljyä, arabikumia, polyalkyleeniglykoleja ja vaseliinia (rekisteröity tavaramerkki). Yhdisteet voidaan valmistaa tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmisteiksi, esimerkiksi kiinteässä (pyöreiksi tai kulmikkaiksi pillereiksi, rakeiksi, kapseleiksi, esim. koviksi gelatiinikapsелеiksi) tai nestemäisessä (injisoitaviksi öljyisiksi tai vesipitoisiksi liuoksiksi tai suspensioiksi) muodossa. Kiinteän kantoaineen määrä voi vaihdella laajoissa rajoissa, mutta mieluummin se on 25 mg - 1 g. Koostumukset sisältävät valinnaisesti myös tavanomaisia farmaseuttisia lisäaineita, kuten säilöntäaineita, kostutusaineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi, puskureita, makuaineita ja aromiaineita.

Keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät valinnaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä yhdessä muiden tunnettujen aktiivisten aineosien kanssa. Yksikköannokset valitaan riippuen antotavasta. Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan

tavanomaisilla menetelmillä, joissa aktiiviset aineosat seuloaan, sekoitetaan, granuloidaan, puristetaan tai liuotetaan. Saadut valmisteet alistetaan sitten ylimääräisiin, tavanomaisiin käsittelyihin, kuten sterilointiin.

Keksintöä havainnollistetaan yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyl)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oksatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

Tapa A)

4,0 g:aan (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-fenyylitiokarboksiamido-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 4,3 g (0,03 moolia) metyylijodida ja reaktioseoksen annetaan seistä 3 - 4 tuntia. Metyylijodidin ylimäärä haihdutetaan ja reaktioseosta sekoitetaan 3 moolin kanssa abs. metanolista kaliumhydroksidia, kunnes metyyli-merkaptaanin koko määrä on eliminoitu (4 - 6 tuntia).

Reaktioseos haihdutetaan kuiviin, minkä jälkeen lisätään pieni määrä vettä, ja erottunut kiteinen tuote suodatetaan pois ja pestään neutraaliksi vedellä.

Tapa B

4,0 g:aan (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(fenyylitiokarboksamido)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 4,3 g (0,02 moolia) metyylijodidia ja reaktioseoksen annetaan seistä 3 - 4 tuntia. Metyylijodidin ylimäärä haihdutetaan, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 3 moolin kanssa abs. metanolista kaliumhydroksidia, kunnes metyyli-merkaptaanin koko määrä on eliminoitu (4 - 6

tuntia). Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös uute-
taan viidellä 30 ml:n annoksella kuumaa bentseeniä. Yhdiste-
tyt bentseenifaasit haihdutetaan ja jäännös trituroidaan
pienellä määrällä eetteriä, jolloin saadaan haluttu yhdiste
kiteisessä muodossa.

Taulukossa 1 esitetyt yhdisteet voidaan valmistaa vastaaval-
la tavalla valitsemalla sopivasti lähtöaineet.

Taulukko I

Kaavan (I) mukaiset 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-substituidut)-9,10-dialkoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]oksatsino[4,3-a]-isokinoliinit

(X = O; Y = NR³)

R ¹ = R ²	R ³	Kaava/ Molekyyli- paino	Sulamispiste (C°)	Analyysi (%)				Saanto (%)	
			Liuotin	C	H	N	A	Tapa	B
CH ₃ O	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄ 320,38	110-112 etanoli	63,73	7,55	8,75			63
CH ₃ O	C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ 368,42	202-205 etanoli	68,46	6,57	7,61	84		80
CH ₃ O	C ₆ H ₁₁	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₄ 374,47	175-178 etanoli	67,94	6,82	8,02			16
C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₄ 348,43	146-148 etanoli	67,35	8,08	7,48	87		
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄ 396,47	202-203 etanoli	67,48	8,27	7,71			73
C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₄ 402,52	185-186 etanoli	65,49	8,10	8,04			
				65,80	8,25	8,66			
				69,67	7,12	7,07	85		
				69,21	7,31	7,04			
				68,62	8,51	6,96	84		
				68,54	8,71	6,90			79321

Esimerkki 2

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-3H,4H[1,3]tiatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

Tapa A

4,0 g (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(fenyyliitiokarboksamido)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä kuumennetaan palautusjäähdyttäen 20 ml:ssa kloorivetyhapon absoluuttisessa etanolissa olevaa liuosta 15 minuuttia. Seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan pienen määrään vettä, neutraloidaan emäksellä ja uutetaan kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan haluttu tiatsiinijohdannainen kiteisessä muodossa.

Tapa B

4,0 g (0,01 moolia) 1-[bis-(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(fenyyliitiokarboksamido)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä kuumennetaan palautusjäähdyttäen 15 minuuttia 20 ml:ssa absoluuttista etanolia, joka sisältää 25% kuivaa kloorivetyhappokaasua. Seos haihdutetaan kuiviin ja lisätään pieni määrä vettä, minkä jälkeen neutraloidaan natriumbikarbonaatilla. Kiteinen tuote suodatetaan pois ja pestään vedellä.

Taulukossa 2 esitetyt yhdisteet valmistetaan vastaavalla tavalla valitsemalla sopivasti lähtöaineet.

Taulukko 2

Kaavan (I) mukaiset 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-substituoitunut 9,10-dialkoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]tiatsino[4,3-a]-isokinoliinit

$R^1 = R^2$	R^3	Kaava/ Molekyylipaino	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)	Analyysi (%)				Saanto (%)		
—			Liutotin	C	H	N	Cl	A	B	Tapa
CH_3O	C_2H_5	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 336,45	164-166 etanoli	60,68	7,18	8,32		80	70	
CH_3O	C_6H_5	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 384,49	188-190 etanoli	65,60	6,29	7,29		85		
CH_3O	C_6H_{11}	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 390,54	189-191 etanoli	64,58	7,74	7,17		90		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	C_2H_5	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 364,50	141-143 etanoli	62,60	7,74	7,69			68	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	C_6H_5	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 412,54	190-191 etanoli	66,96	6,84	6,79		83		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	C_6H_{11}	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 418,59	207-209 etanoli	65,99	8,19	6,69		85		
CH_3O	p-Cl- C_6H_5	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ 455,43	210-213 etanoli	55,33	5,05	6,15	15,57	82		
CH_3O	C_4H_9	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 364,50	149-152 etanoli	55,73	5,31	6,17	15,25	70		

79321

Esimerkki 3

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]oksatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

3,9 g:aan (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-fenylikarboksamino-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 10 ml tionyylikloridia, minkä jälkeen reaktioseoksen annetaan seistä yön yli. Tionyylikloridin ylimäärä haihdutetaan, jäännös otetaan pieneen määrään vettä samalla jäähdyttäen, neutraloidaan natriumbikarbonaatilla ja uutetaan kloroformilla. Kloroformifaasi kuivataan ja haihdutetaan, jäännös kiteytetään etanolin ja eetterin seoksesta.

Saatu kohdeyhdiste sulaa 202-205°C:ssa etanolista suoritettun uudelleenkiteyttämisen jälkeen. Saanto: 17%. Saadun yhdisteen fysikaaliset ja spektroskopiset arvot ovat identtisiä esimerkissä 1 saadun tuotteen parametrien kanssa ja nämä kaksi tuotetta eivät aiheuta sulamispisteen laskua sekoitettaessa ne keskenään.

Esimerkki 4

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]tiatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

3,68 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliiniä homogenoidaan perusteellisesti 4,4 g:n kanssa (0,02 moolia) fosforipentasulfidia. Seos pidetään 150°C:ssa 2,5 tuntia. Sulatteen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan, sitten se jauhetaan, lisätään 25 ml 10%:sta natriumhydroksidiliuosta ja seos uutetaan vedellä. Eetterifaasi kuivataan, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään pienestä määrästä n-heksaanin ja eetterin seosta. Saatu ha-

luttu yhdiste sulaa 187-190°C:ssa n-heksaanin ja etanolin seoksesta suoritettun uudelleenkiteytyksen jälkeen. Saanto: 34%. Saadun yhdisteen fysikaaliset ja spektroskopiset arvot ovat identtisiä esimerkin 2 mukaisesti valmistetun tuotteen vastaavien arvojen kanssa ja nämä kaksi tuotetta eivät aiheuta sulamispisteen laskua sekoitettaessa ne keskenään.

Esimerkki 5

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]tiatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

3,4 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-4-(iminoetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]tiatsino[4,3-a]isokinoliiniä kuumennetaan palautusjäähdyttäen aniliinin kanssa (1,86 g, 0,02 moolia) 30 ml:ssa etanolia 5 tuntia. Etanolin ja aniliinin ylimäärä tislataan pois ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan haluttu yhdiste, joka sulaa 187-189°C:ssa.
Saanto: 62%.

Saadun yhdisteen fysikaaliset arvot ovat identtisiä esimerkin 2 mukaisen yhdisteen kanssa ja nämä kaksi tuotetta eivät aiheuta sulamispisteen laskua sekoitettaessa ne keskenään.

Esimerkki 6

1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-N-tiokarboksamidin valmistus

2,67 g (10,1 mmoolia) 1[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä suspendoidaan 10 ml:aan vettä. Suspensioon lisätään 1,16 g (0,012 moolia) kaliumrodanidia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään 6 tuntia. Saatu aine jäähdytetään; uutetaan neljällä 50 ml:n an-

noksella etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset fasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Öljyinen tuote trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan haluttu tuote kiteisessä muodossa. Saanto 39%. Sulamispiste: 146-148°C (etanoli).

Analyysi yhdisteelle $C_{15}H_{22}N_2O_4S$ (326,42):
 laskettu: C% = 55,19, H% = 6,79, N% = 8,58, S% = 9,82;
 löydetty: C% = 54,91, H% = 6,69, N% = 8,23, S% = 10,30.

Esimerkki 7

1-[bis-(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dietoksi-
 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-N-tiokarboksamidin
 valmistus

Noudattaen esimerkissä 6 esitettyä menetelmää, mutta lähtemällä vastaavasta dietoksi-isokinoliinijohdannaisesta saadaan haluttu yhdiste 35%:n saannolla.
 Sulamispiste: 115-117°C (etanoli).

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{26}N_2O_4S$ (354,46):
 laskettu: C% = 57,60, H% = 6,82, N% = 7,90, S% = 9,05;
 löydetty: C% = 57,13, H% = 6,35, N% = 7,61, S% = 9,50.

Esimerkki 8

1-(hydroksimetyyli)-4-imino-9,10-dimetoksi-
 1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]-
 isokinoliinin valmistus

3,26 g (0,01 moolia) esimerkin 6 mukaisesti valmistettua 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliini-N-tiokarboksamidia saatetaan reagoimaan 1,42 g:n kanssa (0,1 moolia) metyylijodida. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Metyylijodidin ylimäärä haihdutetaan ja jäännöstä sekoitetaan 3 n

metanolisessa kaliumhydroksidissa kolme tuntia, so. kunnes metyylimerkaptani on kokonaan eliminoitu. Metanoli haihdutetaan sitten ja jäännös uutetaan kuumalla bentseenillä. Liuoittimen haihduttamisen jälkeen saatu kiteinen tuote kiteytetään uudelleen di-isopropyylieetterin ja etanolin seoksesta.

Saanto: 50%.

Sulamispiste: 124-127°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{15}H_{20}N_2O_4S$ (292,33):

laskettu: C% = 61,63, H% = 6,89, N% = 9,58;

löydetty: C% = 62,03, H% = 6,04, N% = 8,78.

Esimerkki 9

1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H[1,4]oksatsino[4,3-a]isokinolin-4-onin valmistus

2,67 g:aan (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä lisätään 0,84 g (0,01 moolia) 10 ml:aan vettä liuotettua natriumbikarbonaattia ja 1,08 g (0,01 moolia) kloorimuuraishappoetyyli-esteriä ja saatua seosta keitetään tunnin ajan sekoittaen. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos uutetaan neljällä 100 ml:n annoksella eetteriä, yhdisteyt eetterifaasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään 0,10 g natriummetylaattia ja kuumennetaan 120°C:ssa 30 minuutin ajan. Sulate uutetaan neljällä 50 ml:n annoksella kuumaa etyyliasetaattia ja sitten se haihdutetaan 50 ml:aan. Jäähdyessä saostuu neulasmaisia kiteitä.

Saanto: 60%.

Sulamispiste: 125-128°C (etyyliasetaatti).

Analyysi yhdisteelle $C_{15}H_{19}NO_5$ (293,31):

laskettu: C% = 61,42%, H% = 6,52%, N% = 4,78%;

löydetty: C% = 60,96%, H% = 6,46%, N% = 6,45%.

Esimerkki 10

1-(hydroksimetyyli)-9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinolin-4-onin valmistus

Noudattaen esimerkissä 9 esitettyä menetelmää, mutta lähtemällä vastaavasta dietoksianalogista saadaan otsikossa mainittu yhdiste.

Saanto: 58%.

Sulamispiste: 119-121°C (etyyliasetatti).

Analyysi yhdisteelle $C_{17}H_{23}NO_5$ (321,36):

laskettu: C% = 63,53, H% = 7,21, N% = 4,36;

löydetty: C% = 63,10, H% = 7,08, N% = 4,17.

Esimerkki 11

1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliini-4-tionin valmistus

Liuokseen, jossa on 2,67 g (0,01 moolia) 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliiniä 150 ml:ssa absoluuttista kloroformia, lisätään liuos, jossa on 2,0 g (0,02 moolia) trietyyliamiinia 10 ml:ssa absoluuttista kloroformia, ja lisätään tipoittain sekoittaen seokseen, jossa on 1,15 g (0,01 moolia) tiofosgeenia, jäähdyttään jäällä. Reaktioseosta sekoitetaan 10 minuutin ajan, sitten se pestään neutraaliksi 15 ml:lla 5%:sta kloorivetyhappoliuosta ja tämän jälkeen vedellä. Kloroformifaasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös otetaan 15-20 ml:aan etanolia ja seokseen lisätään eetteriä, kunnes se samenee hieman. Haluttu yhdiste saadaan kiteisessä muodossa.

Saanto: 19%.

Sulamispiste: 139-141°C (etanoli/eetteri).

Analyysi yhdisteelle $C_{15}H_{19}NO_4S$ (309,37):

laskettu: C% = 58,23, H% = 6,19, N% = 4,53, S% = 10,36,

löydetty: C% = 57,96, H% = 6,36, N% = 4,55, S% = 10,60.

Esimerkki 12

1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliini-4-tionin valmistus

2,93 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinolin-4-onia ja 3,33 g (0,015 moolia) fosforipentasulfidia keitetään 50 ml:ssa absoluuttista pyridiiniä kahden tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan jäähän ja uutetaan kolmella 50 ml:n annoksella kloroformia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saatu öljyinen jäännös lasketaan neutraalin aluminium(III)oksidi-pylvään läpi. Pylvästä tuleva liuos haihdutetaan ja saatu kiteinen jäännös kiteytetään uudelleen etanolin ja eetterin seoksesta.

Saanto:21%.

Sulamispiste: 139-141°C.

Saadun raa'an tuotteen ominaisuudet ovat identtiset esimerkissä 11 saadun tuotteen ominaisuuksien kanssa.

Esimerkki 13

1-(hydroksimetyyli)-4-(metyylitio)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliniumjodidin valmistus

Liuokseen, jossa on 3,09 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliini-4-tionia asetonissa, lisätään 1,94 g (0,02 moolia) metyylijodidia. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan. Kiteinen tuote suodate-

taan pois, pestään ja kiteytetään uudelleen asetonin ja eetterin seoksesta.

Saanto: 70% (hajaantuminen).

Analyysi yhdisteelle $C_{16}H_{22}INO_4S$ (451,31):

laskettu: C% = 42,58, H% = 4,69, N% = 3,10;

löydetty: C% = 43,01, H% = 4,18, N% = 2,97.

Esimerkki 14

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliinin valmistus

Liuokseen, jossa on 4,51 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-2-(metyylitio)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliinijodidia etanolissa, lisätään 9,3 g (0,10 moolia) aniliiniä ja reaktioseosta keitetään 3 tunnin ajan. Jäähdyessään tuote erottuu seoksesta kiteisessä muodossa.

Saanto: 53%.

Sulamispiste: 201-203°C.

Saadun tuotteen fysiokemialliset ominaisuudet ovat identtiset esimerkeissä 1 ja vastaavasti 3 saadun tuotteen ominaisuuksien kanssa.

Esimerkki 15

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliinin valmistus

Liuokseen, jossa on 3,09 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]oksatsino[4,3-a]isokinoliini-4-tionia 200 ml:ssa dioksaania, lisätään 0,015 moolia HgO:ta ja seos saatetaan reagoimaan 9,3 g:n

kanssa (0,1 moolia) aniliiniä. Reaktioseoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan, minkä jälkeen HgS suodatetaan pois ja liuotin ja aniliinin ylimäärä tislataan pois. Aiottu yhdiste saadaan 45%:n saannolla.
Sulamispiste: 201-209°C.

Saatu yhdiste on identtinen esimerkkien 1, 3 ja 14 mukaisten tuotteiden kanssa.

Esimerkki 16

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyl)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino[4,3-a]isokinoliinin valmistus

Noudattaen esimerkin 1 menetelmää käytetyn metylijodidin määrä vähennetään 0,012 mooliin ja käytetään 20 ml metanolia liuottimena. Reaktio suoritetaan edelleen esimerkissä 1 esitetyllä tavalla. Saadun yhdisteen fysikaaliset ja spektroskopiset arvot ovat identtiset esimerkin 1 mukaisesti valmistetun tuotteen arvojen kanssa.

Esimerkki 17

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminometyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]tiatsino[4,3-a]isokinoliinin valmistus

Yhdiste valmistetaan noudattaen esimerkissä 2 esitetyn tavan A mukaista menetelmää lähtemällä 1-[bis(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-(N'-metyyli-tiokarboksamido)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinistä. Sulamispiste: 149-151°C (etanoli/eetteri).
Saanto: 65%.

Analyysi yhdisteelle C₁₆H₂₂NO₃S (308,41):

laskettu: C% = 62,31, H% = 7,29, N% = 4,54;

löydetty: C% = 62,73, H% = 7,45, N% = 4,18.

Esimerkki 18

1-(hydroksimetyyli)-4-(iminometyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]-tiatsino-[4,3-a]isokinoliinin valmistus

Liuokseen, jossa on 3,68 g (0,01 moolia) 1-(hydroksimetyyli)-4-(iminofenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H-[1,3]-tiatsino[4,3-a]isokinoliiniä etanolissa, lisätään 20%:nen liuos, jossa on 3,1 g (0,1 moolia metyyliamiinia metanolissa. Seos pidetään suljetussa putkessa 70°C:ssa kolmen tunnin ajan, minkä jälkeen se haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Öljyinen jäännös kiteytetään trituroimalla eetterillä.

Sulamispiste: 149-151°C (etanoli/eetteri).

Saanto: 45%.

Tuotteen fysikaaliset spektroskopiset arvot ovat identtiset esimerkin 17 mukaisesti N'-metyyli-tiokarboksamidista valmistetun aineen arvojen kanssa.

Esimerkki 19

1-(hydroksimetyyli)-4-imino-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H[1,3]oksatsino[4,3-a]-isokinoliinin valmistus

Tämä yhdiste valmistetaan esimerkin 1, tavan A mukaisesti 1-[bis-(hydroksimetyyli)-metyyli]-2-tiokarboksamido-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahydro-isokinoliinistä.

Saanto: 57%.

Sulamispiste: 125-127°C (etanoli).

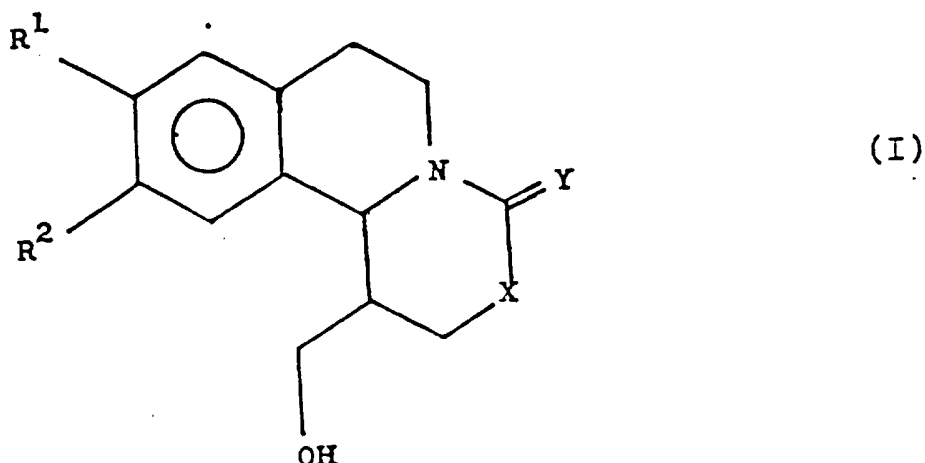
Analyysi yhdisteelle C₁₅H₂₀N₂O₄ (292,33):

laskettu: C% = 61,63, H% = 6,89, N% = 9,58;

löydetty: C% = 61,90, H% = 6,34, N% = 9,18.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I)



mukaisten 1-(hydroksimetyyli)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino- tai tiatsino[4,5-a]isokinoliinijohdannais-
ten ja niiden happoadditio- ja kvaternaaristen suolojen val-
mistamiseksi, jossa kaavassa

R^1 ja R^2 merkitsevät 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkoksia,

X on happi tai rikki,

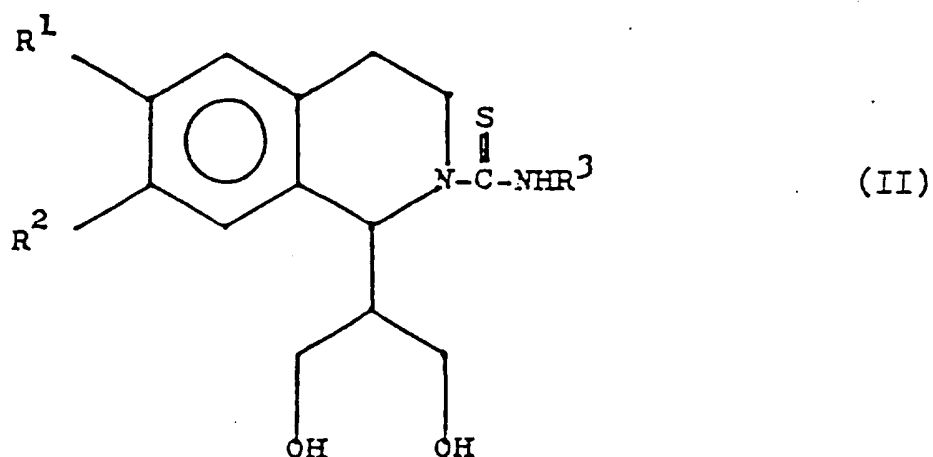
Y on =O-, =S-, tai =NR³-ryhmä, jossa

R^3 on vety, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alkyyli,
5 - 8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli
tai fenyyli, joka mahdollisesti on substi-
tuoitu halogeeniatomilla,

t u n n e t t u siitä, että

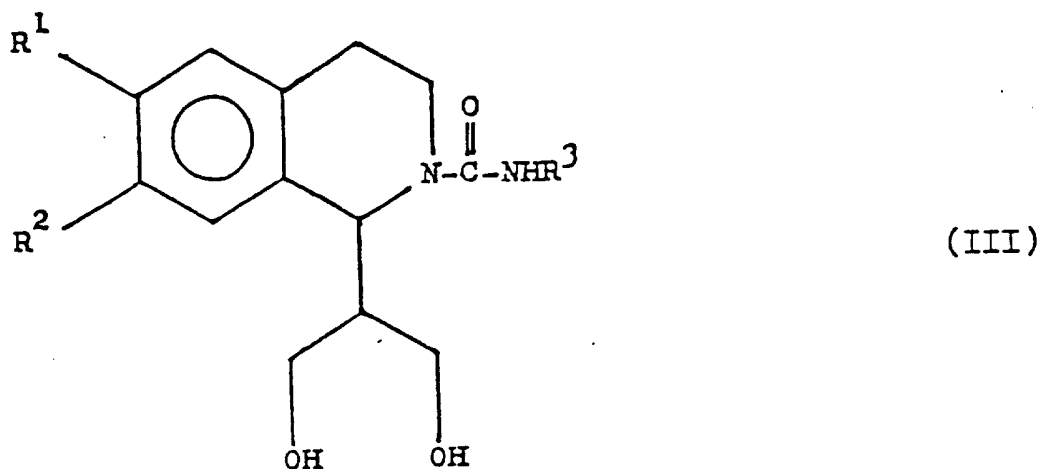
a) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa
kaavassa X on happi ja Y on =NR³-ryhmä (R^1 , R^2 ja R^3 mer-
kitsevät samaa kuin yllä),

a₁) bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliinijohdannainen,
jolla on kaava (II)



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan alkyylihalogenidin kanssa ja saatua tiuronium-suolaa käsitellään emäksellä eristämisen jälkeen tai ilman tätä, tai

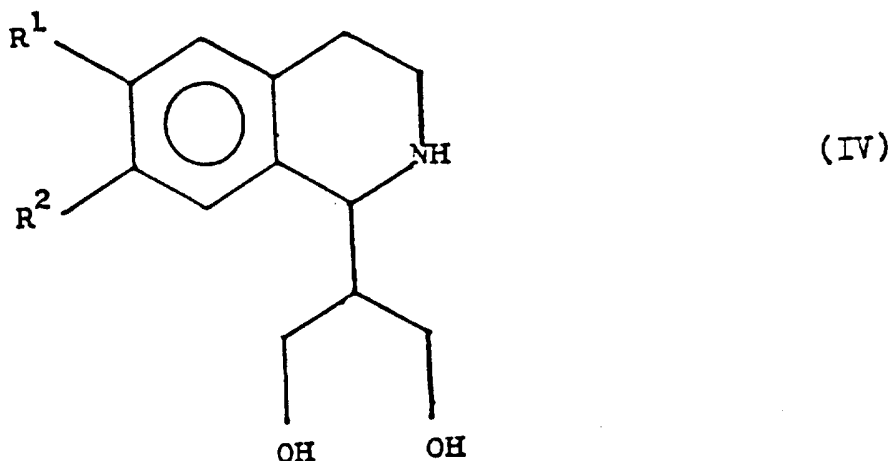
a₂) bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini johdannainen, jolla on kaava (III),



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, käsitellään dehydrataatioaineella, tai

b) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X on rikki, Y on $=NR^3$ -ryhmä, ja R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, kaavan (II) mukainen bis(hydroksimetyyli)-metyyli-isokinoliini johdannainen, jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, käsitellään hapolla; tai

c) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa X on happi, Y on happi tai rikki, ja R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, bis(hydroksimetyyli)-metyyliisokinoliinijohdannainen, jolla on kaava (IV)



jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, tai sen happoaditiosuola saatetaan reagoimaan kaavan $HlgCOOAlk$ tai $CSHlg_2$ mukaisen reaktiivisen karbonihappojohdannaisen kanssa, jossa kaavassa Hlg tarkoittaa halogeenia ja Alk tarkoittaa alkyyliä, valinnaisesti hapon tai emäksen läsnäollessa,

ja haluttaessa muunnetaan jonkin menetelmän a_1), a_2) ja c) mukaisesti valmistettu oksatsino-yhdiste, jossa X on happi ja Y, R^1 , R^2 sekä R^3 merkitsevät samaa kuin kyseisessä menetelmämuunnelmassa, vastaavaksi tiatsino-yhdisteeksi, jossa X on rikki, kun taas muut substituentit ovat muuttumattomia, saattamalla oksatsino-yhdiste reagoimaan sopivan rikkiyhdisteen, edullisesti fosforipentasulfidin, kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa Y on rikki ja X, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Y on $=NR^3$ -ryhmä ja R^3 merkitsee fenyyliä, kun taas X, R^1 ja R^2 pysyvät muuttumattomina, saattamalla ensin mainittu yhdiste reagoimaan aniliinin kanssa $Hg(II)$ oksidin läsnäollessa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa Y merkitsee $=NR^3$ -ryhmää, ja X, R^1 ja R^2 mer-

kitsevät samaa kuin yllä ja R^3 merkitsee 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R^3 -ryhmä fenyyliksi saattamalla yhdiste reagoimaan aniliinin kanssa, tai vastaavasti muunnetaan kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa Y, X, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^3 merkitsee fenyyliä, R^3 -ryhmä 1 - 4 hiiliatomia sisältäväksi alkyyliryhmäksi saattamalla yhdiste reagoimaan vastaavan alkyylamiinin kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan menetelmän c) mukaisesti valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa Y on happi, vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Y on rikki, saattamalla ensin mainittu yhdiste reagoimaan sopivan rikkiyhdisteen, edullisesti fosforipentasulfidin kanssa,

ja/tai haluttaessa muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste sen happoadditio- tai kvaternaarisiksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-fenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oksatsino[4,3-a]isokinoliini.

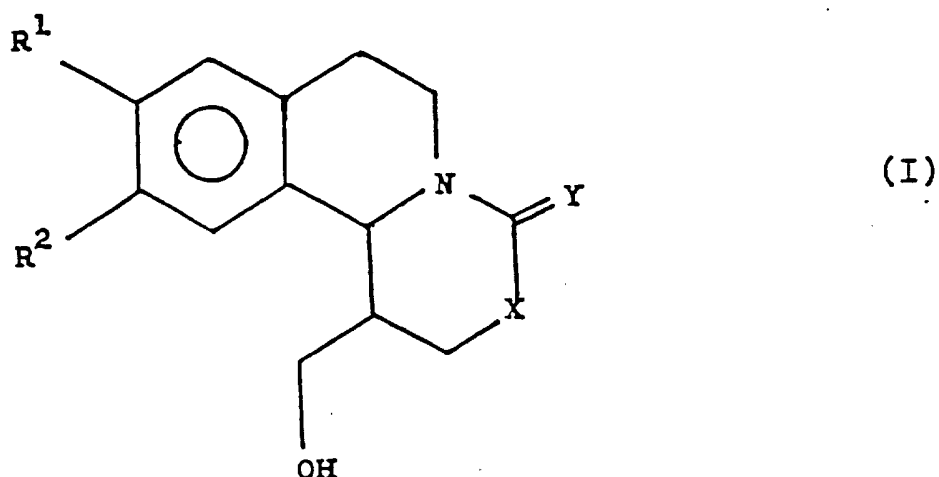
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-fenyyli)-9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiatsino[4,3-a]isokinoliini.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-fenyyli)-9,10-dimetoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiatsino[4,3-a]isokinoliini.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-(hydroksimetyyli)-4-(imino-sykloheksyyli)-9,10-dietoksi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiatsino[4,3-a]isokinoliini.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-(hydroximetyl)-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]oxazino- eller tiazino[4,5-a]isokinolinderivat med den allmänna formeln (I)



vari

R^1 och R^2 är alkoxi med 1 - 6 kolatomer,

X är syre eller svavel,

Y är =O-, =S- eller en =NR³-grupp, vari

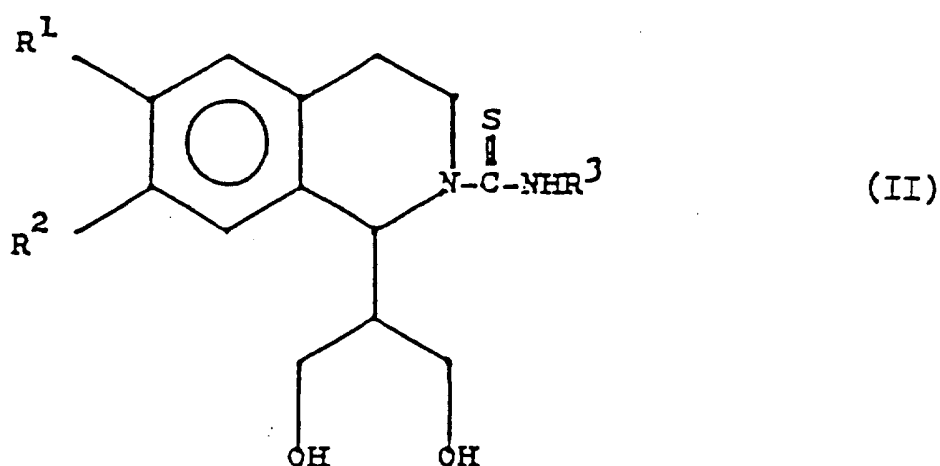
R^3 är väte, alkyl med 1 - 6 kolatomer, cyklo-alkyl med 5 - 8 kolatomer eller fenylgrupp valbart substituerad med en halogenatom,

och syraadditions- och kvartära salter därav,

k ä n n e t e c k n a t a v a t t

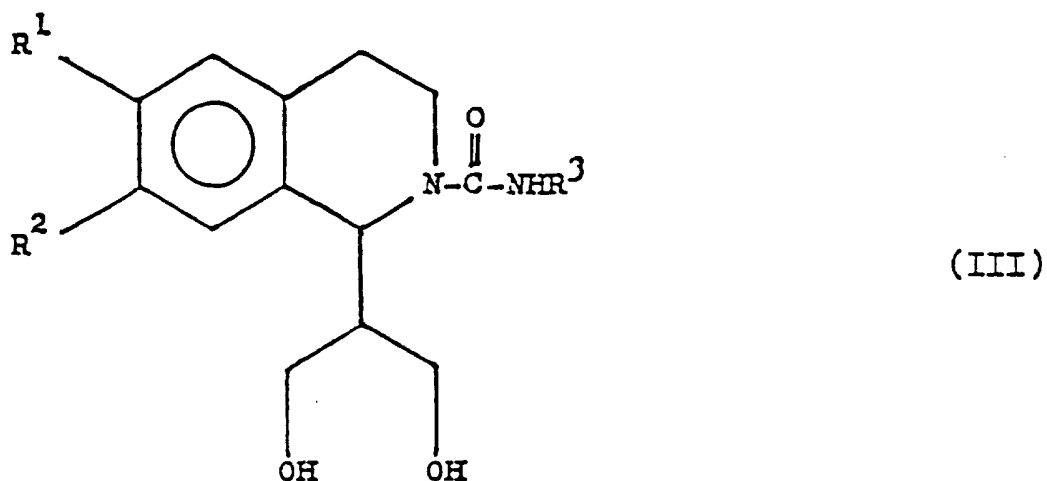
a) för framställning av föreningar med formeln (I), vari X är syre och Y representerar en =NR³-grupp (R^1 , R^2 och R^3 betyder samma ovan),

a₁) omsätts ett bis(hydroximetyl)-metylisokinolinderivat med formeln (II)



vari R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, med en alkylhalogenid och det erhållna tiuroniumsaltet behandlas med en bas efter eller utan isolering, eller

a₂) behandlas ett bis(hydroximetyl)-metylisokinolinderivat med formeln (III)

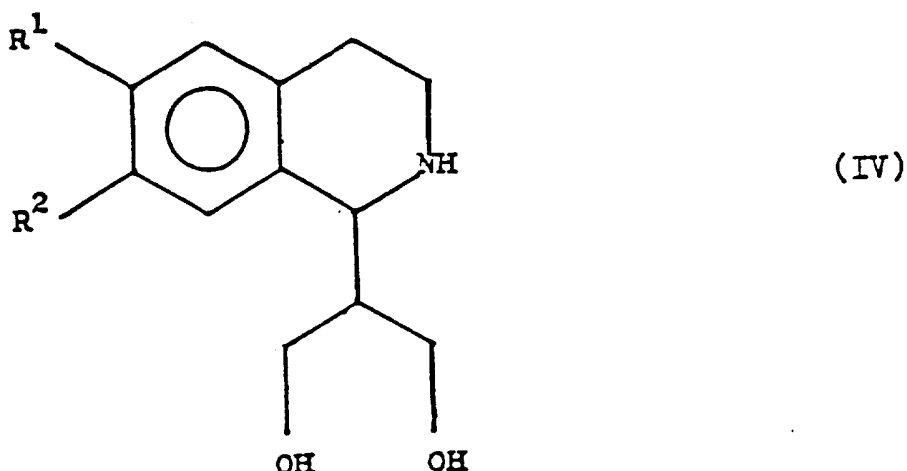


vari R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, med ett dehydreringsmedel; eller

b) för framställning av föreningar med formeln (I), vari X är svavel, Y är en $=NR^3$ -grupp, och R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, behandlas ett bis(hydroximetyl)-metylisokinolinderivat med formeln II, vari R^1 , R^2 och R^3 betyder samma som ovan, med en syra, eller

c) för framställning av föreningar med formeln (I), vari X är syre, Y är syre eller svavel och R^1 och R^2 betyder samma

som ovan, omsätts ett bis(hydroximetyl)-metylisokinolin-derivat, med formeln (IV)



vari R^1 och R^2 betyder samma som ovan, eller ett syraadditionssalt därav med ett reaktivt karboxylsyra-derivat med formeln $HlgCOOAlk$ eller $CSHlg_2$, vari Hlg är halogen och Alk avser alkyl, valbart i närvaro av en bas eller en syra,

och, om så önskas, överförs en oxazino-förening som framställts enligt något av förfarandalternativen a₁), a₂) och c); i vilken X är syre och Y, R^1 , R^2 samt R^3 betyder samma som vid ifrågavarande förfarandalternativ, till motsvarande tiazino-förening, vari X är svavel och de övriga substituenterna är oförändrade, genom att omsätta oxazino-föreningen med en lämplig svavelförening, företrädesvis fosforpenta-sulfid,

och/eller, om så önskas, överförs en förening med formeln (I), vari Y är svavel och X, R^1 och R^2 betyder samma som ovan, till motsvarande förening med formeln (I), vari Y är en $=NR^3$ -grupp och R^3 betyder fenyl, medan åter X, R^1 och R^2 förblir oförändrade, genom att omsätta den förstnämnda föreningen med anilin i närvaro av $Hg(II)$ oxid,

och/eller, om så önskas, överförs gruppen R^3 i en förening med formeln (I), vari Y står för en NR^3 -grupp och X, Y, R^1 och R^2 betyder samma som ovan och R^3 betyder en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, till fenyl genom att omsätta föreningen

med anilin, eller på motsvarande sätt överförs gruppen R^3 i en förening med formeln (I), vari Y, X, R^1 och R^2 betyder samma som ovan och R^3 betyder fenyl, till en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer genom att omsätta föreningen med motsvarande alkylamin,

och/eller, om så önskas, överförs en förening med formeln (I) som framställts enligt förfarande c), vari Y står för syre, till motsvarande förening med formel (I), vari Y är svavel, genom att omsätta förstnämnda förening med en lämplig svavelförening, företrädesvis fosforpentasulfid,

och/eller, om så önskas, överförs en förening med formeln (I) till ett syraadditions- eller kvartärt salt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(hydroximetyl)-4-(iminofenyl)-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-[1,3]-oxazino[4,3-a]-isokinolin.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(hydroximetyl)-4-(iminofenyl)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiazino[4,3-a]-isokinolin.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(hydroximetyl)-4-(iminofenyl)-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiazino[4,3-a]-isokinolin.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(hydroximetyl)-4-(iminocyklohexyl)-9,10-dietoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2H,4H-1,3-tiazino[4,3-a]-isokinolin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 3 439 131 (C 07 D 498/04).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 57 262, 60 566, 65 588 (C 07 D 513/04), 76 806 (C 07 D 498/04).
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Heterocycles 20 (1983) p. 1325-9.
Journal of the chemical society, Perkin transactions II (1977):3 p. 370-8.
Journal of heterocyclic chemistry 10 (1973):4 p. 435-7,
Archiv Pharmaceutica 299 (1966):12 p. 997-1002.