



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002539**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe indoolderivaten, werkwijzen ter bereiding ervan, alsmede farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.**

⑤1 Int.Cl³: C07D417/02, A61K31/54.

⑦1 Aanvrager: Rhone-Poulenc Industries te Parijs.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8002539.

②2 Ingediend 1 mei 1980.

③2 Voorrang vanaf 9 mei 1979.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7911708 .

②3 - -

⑥1 - -

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 11 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe indoolderivaten, werkwijzen ter bereiding ervan, alsmede farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe indoolderivaten met de algemene formule 1, de zouten ervan, de werkwijzen ter bereiding ervan, alsmede farmaceutische preparaten, die de nieuwe derivaten bevatten.

5 In de algemene formule 1 stelt het symbool A een isochinonyl-5 groep, een 3-alkylisochinolyl-5 groep waarvan het alkyldeel 1-10 koolstofatomen bevat of een 3-alkoxyalkylisochinolyl-5 groep met de algemene formule 2 voor, in welke formule R een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen en n het getal 1 of 2 voorstellen.

10 Het spreekt vanzelf, dat de (R)- en (S)-vormen van de verbindingen met de algemene formule 1, alsmede hun mengsels binnen het kader van de onderhavige uitvinding vallen.

Volgens de uitvinding kunnen de nieuwe verbindingen met de algemene formule 1 verkregen worden door ringsluiting van een indoline met de algemene formule 3, waarin A zoals hiervoor gedefinieerd is.

15 De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid van trifluormethaansulfonzuuranhydride of methaansulfonylchloride in een organisch oplosmiddel zoals pyridine, bij een temperatuur tussen 10 en 40°C.

20 Het indoline met de algemene formule 3 kan verkregen worden door inwerking van een isothiocyanaat met de algemene formule 4, waarin A zoals hiervoor gedefinieerd is, op 2-(2-hydroxyethyl) indoline met formule 5.

In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd in een organisch oplosmiddel zoals alcohol, bijvoorbeeld ethanol, door te werk te gaan bij een temperatuur tussen 20 en 50°C.

Het 2-(2-hydroxyethyl) indoline kan verkregen worden door reductie van het 2-(2-hydroxyethyl) indool.

De reductie wordt in het algemeen uitgevoerd met natrium-30 cyaanboorhydride in azijnzuur bij een temperatuur tussen 10 en 30°C.

Het 2-(2-hydroxyethyl) indool kan bereid worden volgens de methode beschreven door T.Sakan c.s., Tetrahedron Letters, 4925 (1968).

Het isothiocyanaat met de algemene formule 4 kan verkregen worden door condensatie van koolstofdissulfide met het amine met for-

mule 6, waarin A zoals hiervoor gedefinieerd is, door te werk te gaan onder de omstandigheden beschreven in het Belgische octrooi-schrift 863.083.

Het amine met de algemene formule 6 kan verkregen worden uit
5 het overeenkomstige isochinoline door toepassing van de methode be-schreven door N.P.Buu-Hoi c.s., J.Chem.Soc., 3924 (1964).

De 3-alkylisochinolinen kunnen bereid worden volgens de metho-de beschreven door J.Murakoshi c.s., Yakugaku Zasshi, 79 (1959), 1578 of volgens de methode beschreven door F.Damerow, 27, (1894),
10 2232.

Het isochinoline met de algemene formule 7, waarin R en n zoals hiervoor gedefinieerd zijn, kunnen bereid worden door inwerking van een overeenkomstig alkalimetaalalcoholaat op een 3-alkylisochine-linewaterstofhalogenide met de algemene formule 8, waarin n zoals
15 hiervoor gedefinieerd is en X een chloor- of broomatoom voorstelt.

Men gaat in het algemeen te werk in oplossing in de overeen-komstige alcohol R-OH, bij een temperatuur tussen 20°C en de tem-peratuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloei koeling kookt.

Het 3-halogeenalkylisochinolinewaterstofhalogenide met de al-
20 gemene formule 8 kan bereid worden door halogenering van een 3-hydroxyalkylisochinoline met de algemene formule 9, waarin n zoals hiervoor gedefinieerd is.

De chlorering wordt in het algemeen uitgevoerd door inwerking van thionylchloride bij een temperatuur tussen 25°C en de tempera-
25 tuur waarbij het reactiemengsel onder terugvloei koeling kookt.

De bromering wordt in het algemeen uitgevoerd door inwerking van een geconcentreerde oplossing van waterstofbromide in water bij een temperatuur tussen 50°C en de temperatuur waarbij het reac-tiemengsel onder terugvloei koeling kookt.

30 Het 3-hydroxymethylisochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven door B.R.Brown c.s., J.Chem.Soc., 1145 (1951).

Het 3-(2-hydroxyethyl) isochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven in de Japanse octrooiaanvraag 78-127483.

Het isochinoline met de algemene formule 7, waarin n het getal
35 2 is, kan eveneens verkregen worden door hydrogenering van een enol-ether met de algemene formule 10, waarin R zoals hiervoor gedefi-nieerd is. De hydrogenering wordt in het algemeen uitgevoerd bij aanwezigheid van palladium op kool, in een organisch oplosmiddel zoals een alcohol (bijvoorbeeld methanol of ethanol) en men gaat
40 te werk bij een temperatuur van ongeveer 20°C onder een druk van

ongeveer 1500 kPa.

De enolether met de algemene formule 10 kan bereid worden volgens een Wittig-reactie, door condensatie van een fosforan met de algemene formule 11, waarin R zoals hiervoor gedefinieerd is, met 5 het 3-formylisochinoline onder de omstandigheden beschreven door A.Maercker, Organic Reactions, 14, (1965), 270.

Het 3-formylisochinoline kan verkregen worden volgens de methode beschreven door J.Teague^{J. Am. Chem. Soc.}, 73, (1951), 688.

Het fosforan met de algemene formule 11 kan bereid worden door 10 behandeling van het overeenkomstig fosfoniumbromide of -chloride met een base (bijvoorbeeld behandeling met het natriummethanolaat in methanol, of behandeling met butyllithium in ether of tetrahydrofuran).

Volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met de algemene 15 formule 1 eveneens verkregen worden door inwerking van een amine met de algemene formule 6 op een zout met de algemene formule 12, waarin R₁ een chlooratoom of een alkylthiogroep, waarvan het alkyldeel 1-4 koolstofatomen bevat of benzylthio en A₁ [⊖] een anion voorstellen.

Wanneer R₁ een chlooratoom voorstelt, stelt A₁ [⊖] een chloride- 20 ion voor en de reactie wordt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals acetonitrile bij aanwezigheid van een alkalisch condensatiemiddel, zoals triethylamine bij een temperatuur van ongeveer 20°C.

Wanneer R₁ een alkylthiogroep (bij voorkeur methylthio) of benzylthio voorstelt, stelt A₁ [⊖] een jodide, sulfaat, tetrafluor- 25 boraat of fluorsulfonaation voor, en wordt de reactie uitgevoerd in een basisch organisch oplosmiddel zoals pyridine bij een temperatuur tussen 30 en 50°C.

Het zout met de algemene formule 12, waarin R₁ een chlooratoom en A₁ [⊖] een chlorideion voorstellen, kan verkregen worden door in- 30 werking van een chloreringsmiddel zoals fosgeen, fosforpentachloride, thionylchloride of oxalylchloride op [thiazino-1,3][3,4-a] indoline-thion-4 met de formule 13.

In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd in een organisch oplosmiddel of in een mengsel van organische oplosmiddelen, zoals 35 het mengsel van toluen en tetrahydrofuran bij een temperatuur tussen 0 en 70°C.

Het zout met de algemene formule 12, waarin R₁ een alkylthio- of benzylthiogroep en A₁ [⊖] een jodide-, sulfaat-, tetrafluorboraat- of fluorsulfonaation voorstellen, kan verkregen worden door inwer- 40 king van een reactieve ester met de algemene formule 14, waarin R'₁

8002539

een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of benzyl voorstelt en A₁ een rest van een ^{re}actieve ester, zoals een joodatoom of een alkoxy-sulfonyloxygroep voorstelt, of door inwerking van triethyloxonium-tetrafluorboraat of methylfluorsulfonaat op de verbinding met formule 5 13.

In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd bij al of niet aanwezigheid van een organisch oplosmiddel zoals dichloormethaan, chloroform of dichloorethaan bij een temperatuur van ongeveer 20°C.

Het [thiazino-1,3][3,4-a] indolinethion-4 kan bereid worden door 10 reactie van het 2-(2-hydroxyethyl) indoline met achtereenvolgens koolstofdissulfide bij aanwezigheid van een base, daarna methaansulfonylchloride of tosylchloride, gevolgd door de ringsluiting van het verkregen tussenprodukt.

De reactie van het koolstofdissulfide wordt in het algemeen uit- 15 gevoerd bij aanwezigheid van een base, zoals een tertiair amine, bijvoorbeeld triethylamine.

De achtereenvolgende inwerking van het koolstofdissulfide, daarna methaansulfonylchloride of tosylchloride wordt in het algemeen uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals pyridine, bij een 20 temperatuur tussen -10 en 20°C.

De ringsluiting wordt in het algemeen uitgevoerd door verwarming in een organisch oplosmiddel, zoals dimethylformamide of in een mengsel van organische oplosmiddelen (dimethylformamide-pyridine), bij een temperatuur tussen 50 en 100°C. Het is niet noodzakelijk 25 het tussenprodukt te isoleren om deze ringsluiting uit te voeren.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding kunnen eventueel worden omgezet tot additiezouten met zuren. De additiezouten kunnen verkregen worden door inwerking van de verbindingen op zuren in geschikte oplosmiddelen; als organische oplosmiddelen gebruikt men 30 bijvoorbeeld alcoholen, ketonen, ethers of gechloreerde oplosmiddelen; het gevormde zout slaat neer na eventuele concentratie van de oplossing ervan en wordt door filtratie of decanteren afgescheiden.

De nieuwe verbindingen met de algemene formule 1 volgens de 35 onderhavige uitvinding en/of hun zouten kunnen eventueel gezuiverd worden door fysische methoden zoals kristallisatie of chromatografie.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding hebben opmerkelijke farmacologische eigenschappen als analgetica. Bepaalde verbindingen zijn eveneens zeer belangwekkend gebleken als anti-ontstekingsmiddelen 40 en anti-thermische middelen.

8002539

De analgetische activiteit uit zich bij de muis bij doseringen tussen 2 en 30 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van Siegmund c.s. Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 95, (1957), 729.

De anti-ontstekingsactiviteit van bepaalde verbindingen uit zich bij de rat bij doseringen tussen 20 en 200 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van K.F. Benitz en L.M. Hall, Arch.Int. Pharmacodyn., 144, (1963) 185.

De anti-pyretische activiteit van bepaalde verbindingen uit zich bij de rat bij doseringen tussen 0,4 en 10 mg/kg langs orale weg volgens de techniek van J.J. Loux c.s., Toxicol.Appl.Pharmacol., 22, (1972), 674.

Anderzijds blijken de verbindingen volgens de uitvinding zeer weinig toxisch te zijn. Hun acute toxiciteit bij de muis, uitgedrukt door hun LD₅₀ is groter dan 900 mg/kg langs orale weg.

Van bijzonder belang zijn de verbindingen met de algemene formule 1, waarin A een isochinolyl-5 groep, een 3-alkylisochinolyl-5 groep, waarvan het alkyldeel één of twee koolstofatomen bevat, of een groep met de algemene formule 2, waarin R een alkylgroep met één of twee koolstofatomen en n 1 zijn, voorstelt en onder deze produkten meer in het bijzonder: 4-[(3-methylisochinolyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3]]3,4-a] indool; 4-[(3-ethoxymethylisochinolyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a] indool en 4-[(isochinolyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a] indool.

Voor de geneeskundige toepassing worden de nieuwe verbindingen gebruikt hetzij als base, hetzij als farmaceutisch aanvaardbare zouten, d.w.z. niet-toxisch bij de gebruiksdoseringen.

Voorbeeld I.

Aan een oplossing van 51 g 2-(2-hydroxyethyl)-N-(3-methylisochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1(RS) in 300 cm³ pyridine voegt men druppelsgewijze bij een temperatuur van ongeveer 20°C 23,1 cm³ tri-fluormethaansulfonzuuranhydride toe. Er ontstaat een diep rode oplossing, die men gedurende 24 uren bij 20°C roert. Men concentreert tot droog bij 40°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa. Men neemt het residu op met een mengsel van 300 cm³ dichloormethaan en 300 cm³ van een 10-procents oplossing van natriumcarbonaat in water. De organische fase wordt gedecanteert, tweemaal met 50 cm³ water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en het filtraat wordt tot droog ingedampt bij 40°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa. Het residu wordt herkristalliseerd uit 500 cm³ ethanol en daarna uit 300 cm³ propanol. Na drogen verkrijgt men 20,2 g 4-[(methylisochinolyl-5

imino-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a]indool (RS), een licht rose vaste stof met een smeltpunt van 190°C.

Het 2-(2-hydroxyethyl)-N-(3-methylisochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1(RS) kan op de volgende wijze bereid worden:

- 5 Men lost 43 g 2-(2-hydroxyethyl) indoline en 52 g 5-isothiocyanato-3-methylisochinoline in 800 cm³ ethanol op. In de oplossing, die gedurende 24 uren bij een temperatuur van ongeveer 20°C wordt bewaard, wordt een vaste stof afgezet, die men door filtratie isoleert, driemaal met 50 cm³ ethanol wast en droogt.
- 10 Men verkrijgt 51 g 2-(2-hydroxyethyl)-N-(3-methylisochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) , een witte vaste stof.

Het 2-(2-hydroxyethyl) indoline kan op de volgende wijze bereid worden:

- Aan een geroerde oplossing van 43 g 2-(2-hydroxyethyl) indool
- 15 in 750 cm³ azijnzuur voegt men in gedeelten 63 g natriumcyaanboorhydride toe, waarbij het reactiemengsel wordt gekoeld in een koud waterbad, zodanig dat een temperatuur van 20°C niet overschreden wordt. Men roert gedurende 24 uren bij deze temperatuur. Men concentreert tot ongeveer 100 cm³ bij 50°C onder een verminderde druk van
- 20 2,67 kPa. Het residu wordt opgenomen met 500 cm³ van een mengsel van water en ijs, met een oplossing van natriumhydroxyde alkalisch gemaakt tot een pH van 10 en driemaal met 300 cm³ diethylether extraheerd. De organische extracten worden verenigd, met 50 cm³ water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd en het
- 25 filtraat wordt tot droog ingedampt bij 40°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa. Men verkrijgt 43 g 2-(2-hydroxyethyl)indoline in de vorm van een gele olie (massaspectrum m/e = 163).

- Het 2-(2-hydroxyethyl) indool kan bereid worden volgens de methode beschreven door T.Sakan c.s., Tetrahedron Letters, 4925
- 30 (1968).

Het 5-isothiocyanato-3-methylisochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 863.083.

Voorbeeld II.

- 35 Men gaat te werk zoals in voorbeeld I, evenwel uitgaande van 15,4 g 2-(2-hydroxyethyl)-N-(isochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) en 17 g trifluormethaansulfonzuuranhydride; men verkrijgt 4,6 g 4-(isochinolyl-5-imino)-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a] indool (RS), een beige vaste stof met een smeltpunt van
- 40 208°C na herkristallisatie uit isopropanol.

8002539

Het 2-(2-hydroxyethyl)-N-(isochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) kan bereid worden zoals beschreven in voorbeeld I, evenwel uitgaande van 10,5 g 2-(2-hydroxyethyl) indoline en 11,9 g 5-isothiocyanatoisochinoline. Men verkrijgt 15,4 g produkt, een witte vaste stof met een smeltpunt van 181°C.

Het 5-isothiocyanatoisochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven in het Belgische octrooischrift 844.927.

Voorbeeld III.

Men gaat te werk zoals in voorbeeld I, evenwel uitgaande van 11 g 2-(2-hydroxyethyl)-N-(3-ethoxymethylisochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) en 7,6 g trifluormethaansulfonzuuranhydride; men verkrijgt 6,9 g 4-[(3-ethoxymethylisochinolyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a] indool (RS), smeltpunt 142°C na herkristallisatie uit ethanol.

Het 2-(2-hydroxyethyl)-N-(3-ethoxymethylisochinolyl-5) indolinecarbothioamide-1 (RS) kan bereid worden zoals in voorbeeld I beschreven, uitgaande van 9,8 g 2-(2-hydroxyethyl) indoline en 14,7 g 3-ethoxymethyl-5-isothiocyanatoisochinoline. Men verkrijgt 11,1 g produkt met een smeltpunt van 152°C.

Het 3-ethoxymethyl-5-isothiocyanatoisochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Men koelt een oplossing van 16 cm³ koolstofdissulfide en 4,5 cm³ triethylamine in 20 cm³ pyridine tot -10°C. Men voegt druppelsgewijs in 5 minuten een oplossing van 6,5 g 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline toe. Men roert gedurende 3 uren bij -10°C en voegt daarna een oplossing van 6,6 g dicyclohexylcarbodiimide in 20 cm³ pyridine toe. Men vervolgt de roerbehandeling, waarbij men het reactiemengsel op een temperatuur van ongeveer 20°C laat komen. Men roert gedurende 24 uren bij deze temperatuur, waarna men onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 50°C tot droog concentreert. Het residu wordt opgenomen met 25 cm³ dichloormethaan. Men scheidt een onoplosbaar bestanddeel af door filtratie en verdampt het filtraat onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 40°C tot droog. Het residu wordt opgenomen met 200 cm³ diisopropylether. De onoplosbare gele vaste stof wordt door filtratie afgescheiden, met 20 cm³ diisopropylether gewassen en gedroogd. Men verkrijgt 7 g 3-ethoxymethyl-5-isothiocyanatoisochinoline met een smeltpunt van 66°C.

Het 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

8002539

Aan een oplossing van 24 g 3-ethoxymethyl-5-nitroisochinoline in 350 cm³ ethanol voegt men 3,5 g katalysator toe (3% palladium op kool). Men laat een waterstofstroom gedurende 4 uren doorborrelen, waarbij de temperatuur op ongeveer 25°C wordt gehouden met behulp
5 van een koud waterbad. Men filtreert de suspensie en verdampt het filtraat bij 50°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa tot droog. Het residu wordt herkristalliseerd uit 200 cm³ diisopropylether. Men verkrijgt 16,5 g 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline met een smeltpunt van 95°C.

10 Het 3-ethoxymethyl-5-nitroisochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Men lost 31 g 3-ethoxymethylisochinoline op in 100 cm³ zwavelzuur van 95% (dichtheid 1,83). Aan deze tot 0°C gekoelde oplossing voegt men druppelsgewijze in 30 minuten, op een zodanige wijze dat
15 10°C niet overschreden wordt, een mengsel toe van 35 cm³ zwavelzuur van 95% (dichtheid 1,83) en 10,2 cm³ salpeterzuur van 70% (dichtheid 1,42). Men vervolgt de roerbehandeling gedurende 16 uren, waarbij men de temperatuur tot ongeveer 20°C laat oplopen. Men giet het mengsel in één liter van een mengsel van ijs en water, voegt een
20 ammoniakoplossing van 20% NH₃ (dichtheid 0,9) toe tot een pH van ongeveer 10 verkregen is zonder 30°C te overschrijden. De gele suspensie wordt viermaal met 200 cm³ dichloormethaan geëxtraheerd; men verenigt de organische extracten, wast deze tweemaal met 50 cm³ water, droogt met magnesiumsulfaat, filtreert en dampst bij 40°C onder
25 een verminderde druk van 2,67 kPa tot droog in. Men verkrijgt 24 g 3-ethoxymethyl-5-nitroisochinoline met een smeltpunt van 54°C.

Het 3-ethoxymethylisochinoline kan op de volgende wijze bereid worden:

Men kookt gedurende 8 uren onder terugvloeiakoeling een mengsel
30 van 40 g 3-chloormethylisochinolinechloorhydraat en 40 g natriumethanolaat in 700 cm³ ethanol. Na afkoeling tot 20°C filtreert men en dampst het filtraat bij 50°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa tot droog in. Men neemt het residu op met 500 cm³ dichloormethaan, wast driemaal met 100 cm³ water, droogt de organische fase
35 met magnesiumsulfaat, filtreert en dampst bij 40°C onder een verminderde druk van 2,67 kPa het filtraat tot droog in. Het olieachtige residu wordt bij 110-114°C onder een druk van 0,08 kPa gedestilleerd. Men verkrijgt 31 g 3-ethoxymethylisochinoline, een niet gekleurde olie.

40 Het 3-chloormethylisochinolinechloorhydraat kan op de volgende

8002539

wijze bereid worden:

Aan 130 cm³ thionylchloride voegt men 110 g 3-hydroxymethylisochinoline toe, waarbij zodanig wordt gekoeld, dat de temperatuur tussen 25 en 30°C gehandhaafd wordt. Daarna verwarmt men om
5 het reactiemengsel op koken onder terugvloeikoeling te brengen met een zodanige snelheid, dat de gasontwikkeling niet te sterk is. Men kookt gedurende 90 minuten onder terugvloeikoeling (tot het einde van de gasontwikkeling) en vervolgens nog 30 minuten. Men koelt tot 5°C met ijs, filtreert de gevormde vloeistof en wast de
10 vaste stof met diethylether. Men verkrijgt 136 g 3-chloormethylisochinolinechloorhydraat met een smeltpunt van 202°C.

Het 3-hydroxymethylisochinoline kan bereid worden volgens de methode beschreven door B.R.Brown c.s., J.Chem.Soc. 1145 (1951).

Voorbeeld IV.

Aan een oplossing van 2 g 5-amino-3-ethoxymethylisochinoline in
15 100 cm³ pyridine voegt men 3,6 g 4-methylthio-1,2,10,10a-tetrahydro-[thiazino-1,3][3,4-a]indolinium-(RS) jodide toe en men roert gedurende 80 uren bij 20°C. Men concentreert onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 60°C tot droog. Men lost het residu op in 200 cm³ dichloormethaan, wast met tweemaal 50 cm³ water, droogt met magnesiumsulfaat, filtreert en concentreert het filtraat bij 40°C onder een
20 verminderde druk van 2,67 kPa tot droog. Het residu wordt herkrystalliseerd uit ethanol. Men verkrijgt 2,7 g 4-[3-(ethoxymethylisochinolyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro [thiazino-1,3][3,4-a] indool
25 (Rs), smeltpunt 142°C.

Het 4-methylthio-1,2,10,10a-tetrahydro[thiazino-1,3 [3,4-a] indolinium-(RS) jodide kan op de volgende wijze verkregen worden:

Men mengt 2,2 g [thiazino-1,3][3,4-a] indoline-thion-4 en 30 cm³ methyljodide. Men roert deze suspensie gedurende 4 uren bij 20°C.
30 Daarna concentreert men onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 20°C tot droog. Men verkrijgt 3,6 g van het vaste lichtgele produkt.

Het [thiazino-1,3][3,4-a] indolinethion-4 kan op de volgende wijze verkregen worden:

Men lost 6 g 2-(2-hydroxyethyl) indoline op in 50 cm³ pyridine.
35 Men koelt tot -10°C. Men voegt 6 cm³ koolstofdissulfide en vervolgens 11,2 cm³ triethylamine toe. Men roert gedurende 20 uren bij -10°C. Men voegt 12,8 cm³ methaansulfonylchloride toe, waarna men gedurende 3 uren bij -10°C roert. Men voegt 200 cm³ dimethylformamide toe en men concentreert onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 80°C
40 tot droog. Het residu wordt opgelost in 100 cm³ dichloormethaan en

de oplossing wordt tweemaal met 50 cm³ water gewassen, met magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 40°C tot droog geconcentreerd. Het residu wordt onderworpen aan een chromatografische behandeling over een kolom met een diameter van 1 cm, die 200 g siliciumdioxide bevat in dichloormethaan. Men elueert met dit oplosmiddel onder het winnen van fracties van 50 cm³. De fracties 6 tot 12 worden verenigd en onder een verminderde druk van 2,67 kPa bij 40°C tot droog geconcentreerd. Men verkrijgt 2,2 g produkt, dat bij 135°C smelt.

De farmaceutische preparaten, bestaande uit een verbinding met de algemene formule 1 volgens de onderhavige uitvinding en/of zouten ervan in zuivere toestand of in de vorm van een preparaat, waarin de verbinding verenigd is met één of meer verdunningsmiddelen of toevoegsels, die verenigbaar en farmaceutisch aanvaardbaar zijn, vormen een ander oogmerk van de onderhavige uitvinding. De preparaten kunnen langs orale, rectale, parenterale of topicale weg worden toegepast.

Als vaste preparaten voor orale toediening kunnen tabletten, pillen, poeders of granules worden toegepast. In deze preparaten wordt het werkzame produkt volgens de uitvinding gemengd met een of meer inerte verdunningsmiddelen, zoals saccharose, lactose of amidon. Deze preparaten kunnen eveneens andere produkten bevatten dan de verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld een glijmiddel zoals magnesiumstearaat.

Als vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixers worden toegepast, die inerte verdunningsmiddelen bevatten, zoals paraffine-olie. Deze preparaten kunnen eveneens andere produkten dan de verdunningsmiddelen bevatten, bijvoorbeeld bevochtigingsmiddelen, zoetstoffen of aroma's.

De preparaten volgens de uitvinding voor parenterale toediening kunnen steriele niet water bevattende oplossingen, suspensies of emulsies zijn. Als oplosmiddel of drager kan men propyleenglycol, een polyethyleenglycol, plantaardige oliën, in het bijzonder olijfolie, en injecteerbare organische esters, bijvoorbeeld ethyloleaat, toepassen. Deze preparaten kunnen eveneens toevoegsels bevatten, in het bijzonder bevochtigingsmiddelen, emulgeermiddelen of dispergeermiddelen. De sterilisatie kan op verschillende wijzen uitgevoerd, bijvoorbeeld met behulp van een bacteriologisch filter, het opnemen in het preparaat van steriliserende middelen, door bestraling of door

800 25 39

verwarming. De preparaten kunnen bereid worden in de vorm van steriele vaste preparaten, die op het moment van toepassing opgelost kunnen worden in het injecteerbare steriele milieu.

De preparaten voor rectale toediening zijn suppositoria, die behalve het werkzame produkt versnijdingsmiddelen kunnen bevatten, zoals cacaoboter of suppo-cire.

De topicale preparaten zijn in het bijzonder crèmes of pommades.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding zijn in het bijzonder geschikt voor therapie bij de mens vanwege hun anti-ontstekings-, analgetische en anti-pyretische werking. Zij zijn in het bijzonder geïndiceerd voor de behandeling van acute en chronische pijnen, reumatische en traumatische algesieën, tand-, neurologische en ingewandspijnen, diverse algesieën (kankerachtige pijnen), ontstekingsziekten (verstijvende spondylartritis, acute articulaire reumatiek, artrose), en koortstoestanden.

Bij de therapie van de mens hangen de doseringen af van het beoogde effect en de behandelingsduur; deze liggen in het algemeen tussen 100 en 2000 mg per dag voor een volwassene.

In het algemeen zal de arts de posologie bepalen, die hij het meest geschikt acht als functie van de leeftijd, het gewicht en alle andere factoren, die eigen zijn aan het te behandelen individu.

De volgende voorbeelden illustreren preparaten volgens de uitvinding.

Voorbeeld A.

Men vervaardigt volgens de gebruikelijke techniek tabletten met doseringen van 100 mg werkzaam produkt met de volgende samenstelling: 4-[(3-methylisochinolyl-5) imino] -1,2,10,10a-tetrahydro-[thiazino-1,3]

[3,4-a] indool-(RS)	0,100 g
amidon	0,110 g
geprecipiteerd siliciumdioxide	0,035 g
magnesiumstearaat	0,005 g

Voorbeeld B,

Men vervaardigt volgens de gebruikelijke techniek tabletten met doseringen van 100 mg werkzaam produkt met de volgende samenstelling :

4-[(3-ethoxymethylisochinonyl-5)imino]-1,2,10,10a-tetrahydro-[thiazino-1,3][3,4-a] indool-(RS)	0,100 g
amidon	0,110 g
geprecipiteerd siliciumdioxide	0,035 g
magnesiumstearaat	0,005 g

800 2539

C O N C L U S I E S .

1. Indoolderivaat met de algemene formule 1, waarin A een isochinolyl-5 groep, een 3-alkylisochinolyl-5-groep, waarvan het alkyldeel 1-10 koolstofatomen bevat of een 3-alkoxyalkylisochinolyl-5-groep met de algemene formule 2 voorstelt, in welke formule R een alkylgroep met 1-8 koolstofatomen en n 1 of 2 voorstellen, de (R) en (S) vormen ervan en hun mengsels, alsmede hun additiezouten met zuren.

2. Werkwijze ter bereiding van een indoolderivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten, op een op zichzelf bekende wijze bereidt.

3. Werkwijze ter bereiding van een indoolderivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten bereidt, doordat men een indoline met de algemene formule 3, waarin A de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezit, doet ringsluiten en vervolgens eventueel het verkregen produkt in een additiezout met een zuur omzet.

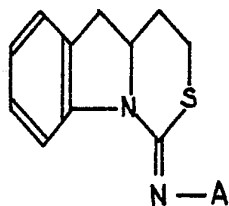
4. Werkwijze ter bereiding van een indoolderivaat met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin de symbolen de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezitten bereidt, doordat men een amine met de algemene formule 6, waarin A de bij conclusie 1 vermelde betekenissen bezit, laat reageren met een zout met de algemene formule 12, waarin R_1 een chlooratoom of een alkylthiogroep, waarvan het alkyldeel 1-4 koolstofatomen bevat, of benzylthio voorstelt en $A_1^{\ominus}$ een anion voorstelt, en vervolgens eventueel het verkregen produkt tot een additiezout met een zuur omzet.

5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men een zout met de algemene formule 12, waarin R_1 een chlooratoom en $A_1^{\ominus}$ een chlorideion, of R_1 een alkylthio- of benzylthiogroep en $A_1^{\ominus}$ een jodide-, sulfaat-, tetrafluorboraat- of fluor-sulfonaation voorstellen, laat reageren.

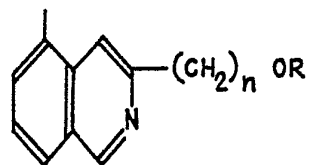
6. Farmaceutisch preparaat gekenmerkt door de aanwezigheid van ten minste één verbinding volgens conclusie 1, tezamen met één of meer verdunningsmiddelen of toevoegsels, die verenigbaar en farmaceutisch aanvaardbaar zijn.

7. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men één of meer verbindingen met formule 1 volgens conclusie 1 in een voor een dergelijke toepassing geschikte vorm brengt.

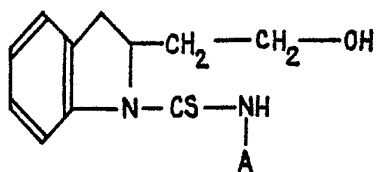
1.



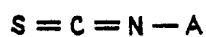
2.



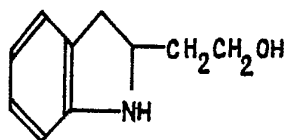
3.



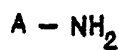
4.



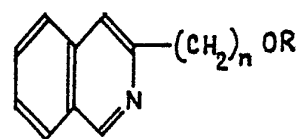
5.



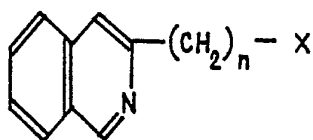
6.



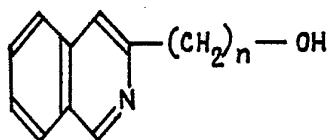
7.



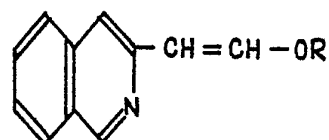
8.



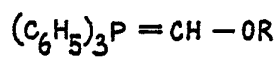
9.



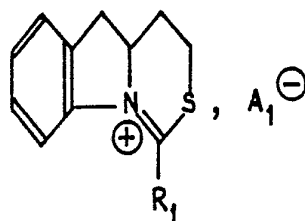
10.



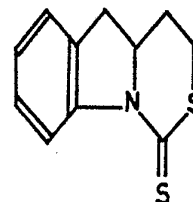
11.



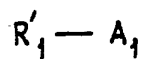
12.



13.



14.



8002539