

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

181543

Bejelentés napja: 1980. V. 8.

(1138-680)

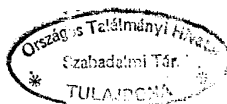
Elsőbbsége: 1979. V. 9. (79 11 706)
Franciaország

Közzététel napja: 1982. XI. 29.

Megjelent: 1985. XII. 31

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃
C 07 D 513/04



Feltalálók:

Farge, Daniel, vegyészmérnök, Thiais,
Reisdorf, Daniel, vegyészmérnök, Thiais,
Jossin, Alain, vegyészmérnök, St. Cloud,
Ponsinet, Gérard, vegyészmérnök, Sucy-en-Brie,
Franciaország

Szabadalmas:

Rhone-Poulenc Industries,
Párizs, Franciaország

Eljárás új tiazino-izokinolin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új tiazino-izokinolin-származékok, savaddíciós sóik, valamint az ezeket tartalmazó készítmények előállítására.

Az I általános képletben

A egy II általános képletű 3-alkoxialkil-5-izokinolil-csoportot jelent,
és a II általános képletben

R₂ 1—8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és
n értéke 1 vagy 2 lehet.

A találmány szerinti vegyületek (R) és (S) alakjukban vagy ezen alakok keverékeként fordulhatnak elő.

Az I általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állíthatjuk elő, hogy egy III általános képletű 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint — ebben a képletben A a fenti jelentésű — ciklizálunk.

A ciklizálást közvetlenül savas közegben való melegítéssel hajtjuk végre, amikor előnyösen 90 és 100 °C közötti hőmérsékleten ásványi sav, például sósav vizes oldatában dolgozunk, vagy másképpen metánszulfonilkloriddal vagy tozilkloriddal szerves oldószerben, például piridinben 20 °C körüli hőmérsékleten reagáltatunk, majd a keletkezett közben-ső terméket dimetilformamidban 60 és 120 °C közötti hőmérsékleten melegítjük.

A III általános képletű 1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint úgy állítjuk elő, hogy egy IV általános képletű izotiocianátot — ebben a képletben A a fenti jelentésű — 3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinnal reagáltatunk.

A reakciót általában szerves oldószerben, például alkoholban (etanolban), 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

181543

2

A IV általános képletű izotiocianátot — ebben a képletben A a fent megadott jelentésű — úgy állítjuk elő, hogy egy V általános képletű 5-amino-izokinolint — ebben a képletben R₂ és n a fenti jelentésű — széndiszulfiddal, majd diciklohexil-karbodiimiddal reagáltatunk.

A kondenzációt általában bázis, például valamely tercier amin, így trietilamin jelenlétében hajtjuk végre, és előnyösen szerves oldószerben, például piridinben — 10 és +25 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

Az V általános képletű 5-amino-izokinolint a VI általános képletű 3-alkoxialkil-izokinolinból — ebben a képletben R₂ és n a fenti jelentésű — N. P. Buu-Hoi és munkatársai módszere [J. Chem. Soc., 3924 (1964)] szerint állíthatjuk elő.

A VI általános képletű izokinolint úgy állíthatjuk elő, hogy egy VII általános képletű 3-halogénalkil-izokinolin hidrogénhalogenidjét — ebben a képletben n a fenti jelentésű, és X klór- vagy brómatomot jelent — alkalmas alkálialkoholáttal reagáltatjuk.

Általában egy R₂OH általános képletű alkohol oldatában, 20 °C és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatunk.

A VII általános képletű 3-halogénalkil-izokinolin hidrogénhalogenidjét egy VIII általános képletű 3-hidroxi-alkil-izokinolin — ebben a képletben n a már megadott jelentésű — halogénezésével állítjuk elő.

A klórozást általában tionilkloriddal, 25 °C és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A brómozást általában hidrogénbromid tömény vizes oldatával 50 °C és a reakciókeverék forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

30

A 3-hidroxiemetil-izokolinint B. R. Brown és munkatársai módszere [J. Chem. Soc., 1145 (1951)] szerint állítjuk elő.

A 3-(2-hidroxi-etil)-izokolinint a 78 127 483 számú japán szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

Azokat a VI általános képletű izokolininokat, amelyek képletében n értéke 2, úgy is előállíthatjuk, hogy egy IX általános képletű enolért — ebben a képletben R_2 a fenti jelentésű — hidrogénezünk. A hidrogénezést általában palládium-szén katalizátor jelenlétében, szerves oldószerben, például alkoholban (metanol, etanol) végezzük, és 20°C körüli hőmérsékleten, 15 atmoszféra nyomáson reagáltatunk.

A IX általános képletű enolért úgy állítjuk elő, hogy egy X általános képletű foszforánt — ebben a képletben R_2 a fenti jelentésű — Wittig-reakcióban 3-formil-izokolininnal A. Maercker módszere [Organic Reactions 14, 270 (1965)] szerint kondenzálunk.

A 3-formil-izokolinint J. Teague módszere [J. Amer. Chem. Soc. 73, 688 (1951)] szerint állíthatjuk elő.

A X általános képletű foszforánt úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő foszfóniumbromidot vagy -kloridot bázissal (például nátriummetilláttal metanolban vagy butillitiummal dietiléterben vagy tetrahydrofuránban) reagáltatjuk.

A 3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinint 3-hidroxiemetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokolininból T. A. Crabb és munkatársai módszere [J. C. S. Perkin II. 370 (1977)] szerint állíthatjuk elő.

A 3-hidroxiemetil-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinint fenilalaninból S. Yamada és T. Kunieda módszere [Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967)] szerint állíthatjuk elő.

Ha L-fenilalanint használunk, akkor az I általános képletű vegyületet (S) alakban kapjuk.

Ha D-fenilalanint használunk, akkor az I általános képletű vegyületet (R) alakban kapjuk.

Ha DL-fenilalanint használunk, akkor az I általános képletű vegyületet (R,S) alakban kapjuk.

A találmány szerinti új vegyületeket kívánt esetben savakkal savaddíciós sókká alakíthatjuk. A savaddíciós sókat úgy állítjuk elő, hogy a találmány szerinti vegyületeket alkalmas oldószerben sávvá reagáltatjuk; szerves oldószerként például alkoholokat, ketonokat, étereket, vagy klórozott szénhidrogéneket használhatunk; a keletkezett só közvetlenül kiválik, vagy az oldat bepárlása után válik ki, és szűrővel vagy dekantálással különíthető el.

A találmány szerinti új vegyületeket és/vagy sóikat adott esetben fizikai módszerekkel, például kromatográfiával vagy kristályosítással tisztíthatjuk.

A találmány szerinti új vegyületeknek fájdalomcsillapítóként figyelemreméltó farmakológiai tulajdonságaik vannak. Egyesek közülük gyulladásgátlóként és lázcsillapítóként is különösen értékesek.

A fájdalomcsillapító hatás egerekkel végzett állatkísérletekben 0,4 és 10 mg/kg perorális adagokban Siegmund és munkatársai módszere [Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957)] szerint volt kimutatható.

A találmány szerinti egyes vegyületek gyulladáscsökkentő hatását patkányoknál 0,5 és 50 mg/kg közötti perorális adagokkal K. F. Benitz és L. M. Hall módszere [Arch. Int.

Pharmakodyn., 144, 185 (1963)] szerint mutattuk ki.

Egyes vegyületek lázcsillapító hatását patkányoknál 0,4 és 10 mg/kg közötti perorális adagokkal J. J. Loux és munkatársai módszere [Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 (1972)] szerint mutattuk ki.

Egyébként a találmány szerinti vegyületek nagyon kevésbé bizonyultak toxikusoknak. Akut toxicitásukat egereknél

DL₅₀-ként kifejezve, 900 mg/kg-nál nagyobb perorális adagnak találtuk.

Különösen azok a XV általános képletű vegyületek értékesek, amelyek képletében R_2 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és ezek között is megkülönböztetetten értékesek a következők:

(R,S)-4-[(3-metoximetil-5-izokolinil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahydro-1,3-tiazino[3,4-b]izokolinin,

(R,S)-4-[(3-etoximetil-5-izokolinil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahydro-1,3-tiazino[3,4-b]izokolinin,

(R,S)-4-[(3-propoximetil-5-izokolinil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahydro-1,3-tiazino[3,4-b]izokolinin.

A találmány szerinti új vegyületeket gyógyászati célokra bázis-alakjukban vagy farmakológiailag elfogadható, azaz a használt mennyiségben nem toxikus sóik alakjában lehet alkalmazni.

A következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik, de az oltalmi kört semmiképpen sem korlátozzák. A hőmérsékleti adatokat Celsius-fokban adjuk meg.

1. példa

20,9 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metoximetil-5-izokolinil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinin-2-karbotioamidot 200 ml, 6 n sósavban 2 óra hosszat 100°C -on melegítünk, majd az oldatot 60°C -on, 40 Torr nyomáson bepároljuk. A maradékot 250 ml, 2 n nátriumhidroxid-oldatban felveszszük, és 200 ml metilénkloriddal háromszor extraháljuk. A szerves kivonatokat egyesítjük, 50 ml vízzel mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrővel elválasztjuk, és a szüredéket 40°C -on, 20 Torr nyomáson bepároljuk. A maradékot 250 ml etanolból átkristályosítva, 15,6 g (R,S)-4-[(3-metoximetil-5-izokolinil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahydro-1,3-tiazino[3,4-b]izokolinint kapunk. Olvadáspontja 135° .

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metoximetil-5-izokolinil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinin-2-karbotioamidot a következő módon állítjuk elő:

14 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinin 250 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 18,2 g 5-izotiocianáto-3-metoximetil-izokolinint, majd a reakciókeveréket 24 óra hosszat 20°C -on keverjük. A keletkezett csapadékot szűrővel elválasztva, 10 ml etanollal kétszer és 10 ml dietiléterrel kétszer mosva, 20,9 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metoximetil-5-izokolinil)-1,2,3,4-tetrahydro-2-karbotioamidot kapunk. Olvadáspontja 152° .

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-izokolinint a 871 890 számú belga szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítjuk elő.

Az 5-izotiocianáto-3-metoximetil-izokolinint a következő módon állíthatjuk elő:

17 ml trietilamin és 55 ml széndiszulfid 80 ml piridinnel készült oldatához -10°C -on keverés közben hozzácepegtetjük 22,9 g 5-amino-3-metoximetil-izokolinin 80 ml piridinnel készült oldatát. Miután a reakciókeveréket -10°C -on 4 óra hosszat kevertük, hozzácepegtetjük 25,2 g diciklohexilkarbodiimid 80 ml piridinnel készült oldatát. A keverést 3 óra hosszat a hőmérsékletnek -10°C -ról $+20^\circ\text{C}$ -ra való emelkedése közben, majd 20 óra hosszat 20°C -on tovább folytatjuk. A reakciókeveréket ezután 60°C -on, 20 Torr nyomáson szárakra pároljuk, a kapott maradékot 800 ml metilénkloridban felveszszük, az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szüredéket 40°C -on, 40 Torr nyomáson bepároljuk. A maradékot 1 liter izopropiléterben felveszszük, és az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szüredéket 40°C -on

20 Torr nyomáson bepárolva, 18,5 g 5-izotiocianáto-3-metoximetil-izokinolint kapunk. Olvadáspontja 88°.

Az 5-amino-3-metoximetil-izokinolint a következő módon állíthatjuk elő:

78 g 3-metoximetil-5-nitro-izokinolin 2 liter etanollal készült oldatához 8 g, 3%-os palládium-szén katalizátort adunk. A kapott szuszpenzió keverés közben 6 óra hosszat hidrogént buborékoltatunk át, és közben a hőmérsékletet hideg vízfürdő segítségével 20–25°-on tartjuk. A reakciókeveréket ezután szűréssel elválasztjuk, és a szüredéket 60°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk. A maradékot 500 ml izopropiléterből átkristályosítva, 47 g 5-amino-3-metoximetil-izokinolint kapunk. Olvadáspontja 105°.

A 3-metoximetil-5-nitro-izokinolint a következő módon állíthatjuk elő:

68,8 g 3-metoximetil-izokinolint 300 ml, 95%-os (1,83 fajsúlyú) kénsavban feloldunk, az oldatot 0°-on hűtjük, és 30 perc alatt úgy csepegtetjük hozzá 25 ml, 70%-os salétromsav (fajsúly 1,42) és 100 ml, 95%-os kénsav (fajsúly 1,83) elegyét, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 10° fölé. A keverést 16 óra hosszat tovább folytatjuk, és ezelőtt a hőmérsékletet 20°-ra hagyjuk emelkedni. A reakciókeveréket ezután 2 liter jég és víz keverékébe öntjük, és 20%-os ammóniumoldatot (fajsúly 0,9) 10 pH eléréséig úgy adunk hozzá, hogy a hőmérséklet a 30°-ot meg ne haladja. A kapott sárga oldatot 400 ml metilénkloriddal négyszer extraháljuk, a szerves kivonatokat egyesítjük, és 50 ml vízzel kétszer mossuk. Magneziumszulfáton szárítva, szűréssel elválasztva és a szüredéket 40°-on, 20 Torr nyomáson bepárolva, 78 g 3-metoximetil-5-nitro-izokinolint kapunk. Olvadáspontja 91°.

A 3-metoximetil-izokinolint a következő módon állítjuk elő:

96 g 3-klórmetil-izokinolin-hidroklorid és 80 g nátriummetilát keverékét 1,5 liter metanolban 8 óra hosszat visszafolyatás közben forraljuk, majd 20°-ra való lehűlése után megsűrítjük, és a szüredéket 50°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk. A maradékot 1 liter metilénkloridban feloldjuk, 150 ml vízzel háromszor mossuk, a szerves fázist magnéziumszulfáton szárítjuk, szűréssel elválasztjuk, és a szüredéket 40°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk.

A kapott olajos maradékot 82°-on, 0,6 Torr nyomáson desztillálva, szintelen olajként 68 g 3-metoximetil-izokinolint kapunk.

A 3-klórmetil-izokinolin-hidrokloridot a következő módon állíthatjuk elő:

110 g 3-hidroximetil-izokinolint hűtés közben úgy adunk hozzá 130 ml tionilkloridhoz, hogy a hőmérsékletet 25–30°-on tartjuk, majd a reakciókeveréket úgy melegítjük egészen a visszafolyatás közben való forralásig, hogy a gázfejlődés ne legyen heves. A forralást 90 percig (a gázfejlődés megszűntéig), majd további 30 percig folytatjuk. A reakciókeveréket jégfürdőben 5°-on hűtve, a keletkezett pépet szűréssel elválasztva és a szilárd anyagot dietiléterrel mosva, 136 g 3-klórmetil-izokinolin-hidrokloridot kapunk. Olvadáspontja 202°.

A 3-hidroximetil-izokinolint B. R. Brown és munkatársai módszere [J. Chem. Soc., 1145 (1951)] szerint állítjuk elő.

2. példa

Az 1. példa szerint eljárva, de kiindulási anyagként 9 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-etoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot 50 ml, 6 n sósavban reagáltatva, 4,8 g (R,S)-4-[(3-etoximetil-5-izokino-

lil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahidro-1,3-tiazino[3,4-b]izokinolint kapunk. Olvadáspontja 89°.

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-etoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot az 1. példa szerint 7 g 3-etoximetil-5-izotiocianáto-izokinolinból és 5 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból 80 ml etanolban állítjuk elő. A kapott, 9 g termék olvadáspontja 147°.

A 3-etoximetil-5-izotiocianáto-izokinolint az 1. példa szerint állítjuk elő úgy, hogy 6,5 g 5-amino-3-etoximetil-izokinolint 16 ml széndiszulfiddal, 4,5 ml trietilamminnal és 6,6 g diciklohexilkarbodiimmiddel piridinben reagáltatunk. A kapott 7 g termék olvadáspontja 66°.

Az 5-amino-3-etoximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 24 g 3-etoximetil-5-nitro-izokinolint 350 ml etanolban 3,5 g, 3%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A kapott 16,5 g termék olvadáspontja 95°.

A 3-etoximetil-5-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 31 g 3-etoximetil-izokinolint 135 ml, 95%-os kénsavban 10,2 ml, 70%-os salétromsavval nitrálunk. A kapott 24 g termék olvadáspontja 54°.

A 3-etoximetil-izokinolint az 1. példa szerint 40 g nátriumetilát és 40 g 3-klórmetil-izokinolin-hidroklorid 700 ml etanolban való reagáltatásával állítjuk elő; 31 g halványsárga olajat kapunk. Forráspontja 0,6 Torr nyomáson 110–114°.

3. példa

Az 1. példa szerint eljárva, de kiindulási anyagként 4,5 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-propoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot 50 ml, 6 n sósavban használva, 3,5 g olajat kapunk. Ezt az olajat 50 ml etanolban feloldjuk, és hozzáadunk 10 ml, dietiléteres, 4 n vízmentes sósavat. A keletkezett kristályokat szűréssel elválasztva, etanollal mosva és szárítva, 3,9 g (R,S)-4-[(3-propoximetil-5-izokinolil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahidro-1,3-tiazino[3,4-b]izokinolin-hidrokloridot kapunk. Olvadáspontja 175°.

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-propoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot az 1. példa szerint 5,2 g 5-izotiocianáto-3-propoximetil-izokinolinból és 3,6 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból 50 ml etanolban állítjuk elő. A kapott termék olvadáspontja 122°.

Az 5-izotiocianáto-3-propoximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 20,3 g 5-amino-3-propoximetil-izokinolint piridinben 40 ml széndiszulfiddal, 13 ml trietilamminnal és 19,4 g diciklohexilkarbodiimmiddel reagáltatunk. Ily módon 7,7 g olajos terméket kapunk.

Az 5-amino-3-propoximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 23,1 g 5-nitro-3-propoximetil-izokinolint 500 ml etanolban 2,5 g, 3%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; 21 g terméket kapunk.

Az 5-nitro-3-propoximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 28,2 g 3-propoximetil-izokinolint 8,7 ml, 70%-os salétromsavval 250 ml, 95%-os kénsavban nitrálunk; 16,5 g olajos terméket kapunk.

A 3-propoximetil-izokinolint az 1. példa szerint 32,8 g nátriumpropilát és 36 g 3-klórmetil-izokinolin-hidroklorid 500 ml propanolban való reagáltatásával állítjuk elő. A kapott halványsárga olaj 0,35 Torr nyomáson 98–102°-on forr.

4. példa

Az 1. példa szerint eljárva, de kiindulási anyagként (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-butoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot 10 ml, 6 n sósavban használva, 0,8 g olajos terméket kapunk. Ezt a terméket 5 ml etanolban oldjuk, az oldathoz 0,22 g fumársavat adunk, és 0°-on hűtjük. A kivált kristályokat szűrővel elválasztva, etanollal mosva és szárítva, 0,28 g (R,S)-4-[(3-butoximetil-5-izokinolil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahidro-1,3-tiazino[3,4-b]izokinolin-fumarátot kapunk. Olvadáspontja 139°.

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-butoximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot az 1. példa szerint 5,5 g 3-butoximetil-5-izotiocianáto-izokinolinból és 3,5 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból 50 ml etanolban állítjuk elő. Amorf szilárd anyag alakjában 1,1 g terméket kapunk.

A 3-butoximetil-5-izotiocianáto-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 18,3 g 5-amino-3-butoximetil-izokinolint 160 ml piridinben 40 ml széndiszulfiddal, 11 ml trietilaminnal és 16,4 g diciklohexil-karbodiimiddal reagáltatunk; 11,1 g olajos terméket kapunk.

Az 5-amino-3-butoximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 20,7 g 3-butoximetil-5-nitro-izokinolint 500 ml etanolban 7,5 g 3%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; 19,7 g terméket kapunk.

A 3-butoximetil-5-nitro-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 29 g 3-butoximetil-izokinolint 250 ml, 95%-os kénsavban 8,4 ml, 70%-os salétromsavval nitrálunk; így 17,8 g olajos terméket kapunk.

A 3-butoximetil-izokinolint az 1. példa szerint 37,6 g nátriumbutilát és 36 g 3-klórmethyl-izokinolin-hidroklorid 500 ml butanolban való reagáltatásával állítjuk elő. A halványsárga színű olaj alakjában kapott termék 0,3 Torr nyomáson 112—114°-on forr.

5. példa

Az 1. példa szerint eljárva, de kiindulási anyagként 2,3 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-oktiloximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot 30 ml, 5 n sósavban használva, 1 g (R,S)-4-[(3-oktiloximetil-5-izokinolil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahidro-1,3-tiazino[3,4-b]izokinolint kapunk. Olvadáspontja 85°.

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-(3-oktiloximetil-5-izokinolil)-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot az 1. példa szerint 3,3 g 5-izotiocianáto-3-oktiloximetil-izokinolinból és 1,8 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinból 40 ml etanolban állítjuk elő. A kapott 2,3 g termék olvadáspontja 122°.

Az 5-izotiocianáto-3-oktiloximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 10,3 g 5-amino-3-oktiloximetil-izokinolint 15 ml széndiszulfiddal, 5 ml trietilaminnal és 7,4 g diciklohexil-karbodiimiddal reagáltatunk; így 11,3 g olajos terméket kapunk.

Az 5-amino-3-oktiloximetil-izokinolint az 1. példa szerint 12,7 g 5-nitro-3-oktiloximetil-izokinolinnak 300 ml etanolban 1,4 g, 3%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében való hidrogénezésével állítjuk elő; így 10,3 g terméket kapunk.

Az 5-nitro-3-oktiloximetil-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 22,5 g 3-oktiloximetil-izokinolint 125 ml, 95%-os kénsavban 5,1 ml, 70%-os salétromsavval nitrálunk; így 13,4 g olajos terméket kapunk.

A 3-oktiloximetil-izokinolint az 1. példa szerint 42,6 g

nátriumoktilát és 21,4 g 3-klórmethyl-izokinolin-hidroklorid 250 ml oktanolban való reagáltatásával állítjuk elő. A kapott 23 g, halványsárga olaj 0,6 Torr nyomáson 172—176°-on forr.

6. példa

Az 1. példa szerint eljárva, de kiindulási anyagként 0,4 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-[3-(2-metoxi-etil)-5-izokinolil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot 5 ml, 6 n sósavban használva, amorf szilárd anyagként 0,1 g (R,S)-4-[(3-(2-metoxi-etil)-5-izokinolil)-imino]-1,6,11,11a-tetrahidro-1,3-tiazino[3,4-b]izokinolint kapunk. Tömegspektrum: m/e = 403.

Az (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-N-[3-(2-metoxi-etil)-5-izokinolil]-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-2-karbotioamidot az 1. példa szerint 0,7 g 5-izotiocianáto-3-(2-metoxi-etil)-izokinolinból és 0,55 g (R,S)-3-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinból 10 ml etanolban állítjuk elő; így 0,4 g terméket kapunk.

Az 5-izotiocianáto-3-(2-metoxi-etil)-izokinolint az 1. példa szerint 0,8 g 5-amino-3-(2-metoxi-etil)-izokinolinnak piridinben 1,6 ml széndiszulfiddal, 0,5 ml trietilaminnal és 0,8 g diciklohexil-karbodiimiddal való reagáltatásával állítjuk elő; így 0,7 g terméket kapunk.

Az 5-amino-3-(2-metoxi-etil)-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 0,9 g 3-(2-metoxi-etil)-5-nitro-izokinolint 10 ml etanolban 0,1 g, 3%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében hidrogénezünk; 0,8 g terméket kapunk.

A 3-(2-metoxi-etil)-5-nitro-izokinolint az 1. példa szerint úgy állítjuk elő, hogy 2,1 g 3-(2-metoxi-etil)-izokinolint 30 ml, 95%-os kénsavban 0,7 ml, 70%-os salétromsavval nitrálunk; 0,95 g terméket kapunk.

A 3-(2-metoxi-etil)-izokinolint a következő módon állítjuk elő:

5 g 3-(2-metoxi-vinil)-izokinolint (cisz- és transz-izomerek keverékét) 50 ml metanolban oldunk, az oldathoz 0,5 g, 3%-os palládium-szén katalizátort adunk, és autoklávban 20 óra keverés közben 20°-on, 15 atmoszféra nyomáson hidrogénezük. A reakciókeveréket szűrővel elválasztjuk, és a szüredéket 40°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk. A kapott olajos maradékot 10 ml metilénkloridban oldjuk, és az oldatot 100 g kovasavgeélt metilénkloridban tartalmazó, 2 cm átmérőjű oszlopon kromatografáljuk. 2 liter, 99 : 1 térfogatarányú metilénklorid-metanol-eleggyel eluálunk, és 100 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 10.—15. frakciókat egyesítve és 40°-on, 20 Torr nyomáson bepárolva, olaj alakjában 2,1 g 3-(2-metoxi-etil)-izokinolint kapunk.

A 3-(2-metoxi-vinil)-izokinolint a következő módon állítjuk elő:

33,9 g metoximetil-trifenilfoszfónium-kloridot 150 ml metanolban feloldunk, és az oldathoz hozzáadjuk 4,5 g nátriummetilát 60 ml metanollal készült oldatát. A reakciókeveréket 30 percig 20°-on keverjük, majd 14,1 g 3-formil-izokinolint adunk hozzá, és 4 óra hosszat keverés és visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a reakciókeveréket 40°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk, a maradékot 400 ml dietiléterben oldjuk, az oldhatatlan anyagot szűrővel eltávolítjuk, és a szüredéket 40°-on, 20 Torr nyomáson bepároljuk. A száraz maradékot 3 cm átmérőjű oszlopon levő, 500 g kovasavgeélen kromatografáljuk. Összesen 3 liter, 99 : 1 térfogatarányú metilénklorid-metanol-eleggyel eluálunk, és 150 ml-es frakciókat szedünk. A 8—16. frakciókat egyesítve

és 40°-on, 20 Torr nyomáson bepárolva, sárga olaj alakjában a cisz- és transz-izomerek elegyeként 9,9 g 3-(2-metoxi-vinil)-izokinolint kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű tiazino izokinolin-származékok — ebben a képletben

A egy II általános képletű csoportot jelent, és a II általános képletben

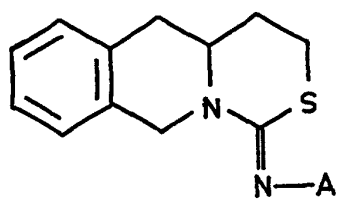
R₂ 1—8 szénatomos alkilcsoportot jelent, és n értéke 1 vagy 2 —, és savaddíciós sóik előállítására azzal jellemezve, hogy egy

III általános képletű 1,2,3,4-tetrahydro-izokinolint — ebben a képletben A a fenti jelentésű — ciklizálunk, és a kapott terméket kívánt esetben savaddíciós sójává alakítjuk.

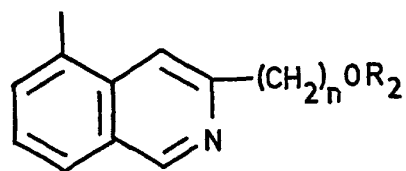
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy a ciklizálást savas közegben való melegítéssel végezzük.

3. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — ebben a képletben A az 1. igénypontban megadott jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük.

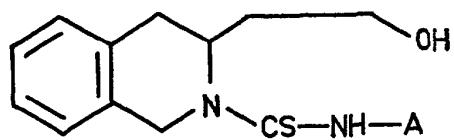
3 lap képletekkel



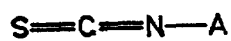
I



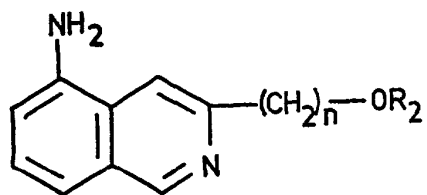
II



III

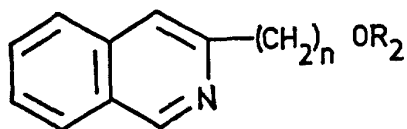


IV

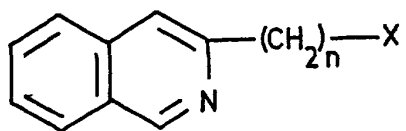


V

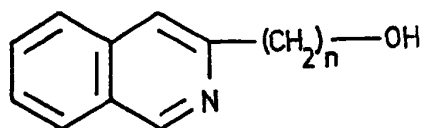
181543
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 513/04



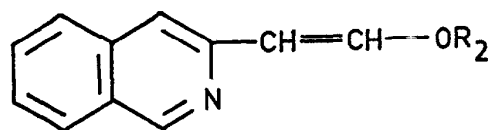
VI



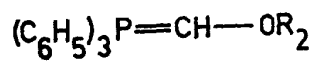
VII



VIII



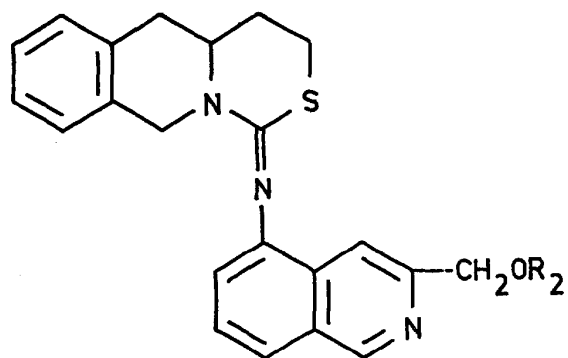
IX



X

181543
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 513/04

181543
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 513/04



XV