



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

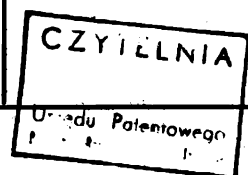
Zgłoszono: 06.08.76 (P. 211042)

Pierwszeństwo: 06.08.75 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.78

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1981

Int. Cl.² C07D 513/04
C07D 417/12



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhone — Poulenc Industries, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej 1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b]-izochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[2,4-b]izochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z podstawników X_1''' lub X_2''' oznacza atom wodoru zaś drugi oznacza grupę aminową, w postaci /R/ lub /S/ lub ich mieszaniny, w stanie wolnej zasady lub soli.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że redukuje się odpowiednią pochodną nitrową. Korzystnie redukcję przeprowadza się w środowisku kwaśnym, na przykład w kwasie solnym, w obecności metalu, na przykład cyny, w temperaturze 10—40°C.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z podstawników X_1''' lub X_2''' oznacza atom wodoru a drugi oznacza grupę nitro można otrzymać przez cyklizację 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny o wzorze ogólnym 2, w którym jeden z podstawników X_1' lub X_2' oznacza atom wodoru a drugi oznacza grupę nitro.

Reakcję przeprowadza się zazwyczaj przez ogrzewanie w środowisku kwaśnym. Szczególnie korzystne jest prowadzenie reakcji w temperaturze 65—100°C w wodnym roztworze kwasu nieorganicznego, na przykład w kwasie solnym.

1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze ogólnym 2 można otrzymać działaniem 3-izotiocyanianopirydyny o wzorze ogólnym 3 na 3-hydroksymetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze

ogólnym 4, w którym X_1' i X_2' są określone powyżej.

Reakcję przeprowadza się na ogół w rozpuszczalniku organicznym takim jak alkohol, np. etanol, w temperaturze pomiędzy 15 a 70°C. 3-izotiocyanian pirydyny można wytworzyć metodą opisaną przez J. C. Jochimsa, Chem. Ber. 101, 1746 /1968/.

3-hydroksymetylo-1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze ogólnym 4 można otrzymać przez redukcję 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny o wzorze ogólnym 5, w którym X_1' i X_2' są określone powyżej a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub jednej z jej soli. Redukcję przeprowadza się korzystnie za pomocą borowodoru metalu alkalicznego, np. borowodoru sodu, w rozpuszczalniku organicznym lub w środowisku wodno-organicznym, np. w mieszaninie etanolu i wody w temperaturze pomiędzy 10°C i temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze ogólnym 5, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, można otrzymać przez estryfikację

1,2,3,4-czterowodoroizochinolinę o wzorze ogólnym 5, w którym R oznacza atom wodoru, według znanych metod przekształcenia kwasu w ester bez naruszania reszty cząsteczkowej.

Związki o wzorze ogólnym 5 w którym X_1' lub X_2' oznaczają grupę nitrową można otrzymać przez

nitrowanie odpowiadających im związków o wzorze 5, w którym X_1' i X_2' oznaczają atom wodoru.

W analogiczny sposób można przeprowadzić nitrowanie produktów odpowiadających związkom o wzorach 2 lub 4, w których każdy z symboli X_1' i X_2' oznacza atom wodoru. Nitrowanie przeprowadza się przeważnie za pomocą mieszaniny kwasu azotowego i siarkowego w temperaturze około -20°C albo za pomocą mieszaniny azotanu sodowego i kwasu trójfleuruocowego w temperaturze około 20°C a następnie ewentualnie rozdzielają się otrzymane izomery.

1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 5, w którym R , X_1' i X_2' oznaczają atom wodoru, można otrzymać wychodząc z fenyloalaniny metodą A. Picteta i Th. Spenglera, Chem. Ber. 44 2030 /1911/.

Jeśli stosuje się fenyloalaninę w postaci L to otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ma postać /S/. Jeśli stosuje się fenyloalaninę w postaci D to otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ma postać /R/. Jeśli stosuje się fenyloalaninę w postaci D, L to otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ma postać /R, S/.

Związki o wzorze ogólnym 1 można otrzymać działaniem 3-aminopirydyny na sól o wzorze ogólnym 6, w którym X_1'' i X_2'' mają znaczenie podane powyżej dla podstawników X_1' i X_2' a R_1 oznacza atom chloru lub grupę alkilotio, której część alkilowa zawiera 1—4 atomy węgla albo grupę benzylotio, zaś $A_1^\ominus$ oznacza anion.

R_1 może też oznaczać atom chloru a $A_1^\ominus$ jon chlorkowy albo też R_1 oznacza grupę alkilotio /korzystnie grupę metylotio/ lub grupę benzylotio a $A_1^\ominus$ oznacza anion taki jak np. jon jodkowy, siarczanowy, czterofluoroboranowy lub fluoro sulfonianowy.

Jeśli R_1 oznacza atom chloru a $A_1^\ominus$ oznacza jon chlorkowy to reakcję przeprowadza się w rozpuszczalniku organicznym, na przykład w acetonitrylu, w obecności zasadowego środka kondensującego, na przykład trójetyloaminy i w temperaturze około 20°C .

Jeśli R_1 oznacza grupę alkilotio lub benzylotio a $A_1^\ominus$ oznacza jon jodkowy, siarczanowy, czterofluoroboranowy lub fluorosulfonianowy to reakcję przeprowadza się w zasadowym rozpuszczalniku organicznym, np. w pirydynie w temperaturze około 20°C .

Sól o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 oznacza atom chloru i $A_1^\ominus$ oznacza jon chlorkowy, można otrzymać działaniem środka chlorującego takiego jak fosgen, pięciotlenek fosforu, chlorek tionylu lub chlorek oksalilu, na 1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinotio-3 o wzorze ogólnym 7, w którym X_1'' i X_2'' są określone powyżej.

Reakcję przeprowadza się na ogół w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników organicznych, np. w mieszaninie toluenu i czterowodorofuranu w temperaturze pomiędzy 0 i 70°C .

Sól o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 oznacza grupę alkilotio lub benzylotio a $A_1^\ominus$ oznacza jon jodkowy, siarczanowy, czterofluoroboranowy lub

fluorosulfonianowy, można otrzymać działając na związek o wzorze ogólnym 7 reaktywnym estrem o wzorze ogólnym $R_1'-A_1$, w którym R_1' oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub benzylowy a A_1 oznacza resztę reaktywnego estru taką jak atom jodu, grupę alkoksylsulfonyloksylową albo działając na związek o wzorze ogólnym 7 czterofluoroboranem trójetyloksoniowym lub fluorosulfonianem metylu.

Reakcję przeprowadza się na ogół w temperaturze około 20°C bez lub w obecności organicznego rozpuszczalnika takiego jak chlorek metylenu. Pochodną tiazoloizochinolinę o wzorze ogólnym 7, w którym X_1'' i X_2'' są określone powyżej, można otrzymać działaniem dwusiarczku węgla w środowisku zasadowym na 1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 8, w którym X_1'' i X_2'' są określone powyżej, zaś E oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksylsulfonyloksylową. Reakcję przeprowadza się na ogół w obecności sodu lub potasu w temperaturze około 20°C .

Związki o wzorze ogólnym 8 można otrzymać działaniem kwasu nieorganicznego na związek o wzorze ogólnym 4, w którym X_1' i X_2' są określone każdy z osobna jako X_1'' i X_2'' .

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 8, w którym E oznacza grupę hydroksylsulfonyloksylową to reakcję przeprowadza się na ogół działaniem kwasu siarkowego w środowisku wodnym w temperaturze około 100°C albo w rozpuszczalniku organicznym, np. w dwumetyloformamidzie, w obecności dwucykloheksylokarboduimidu w temperaturze około 20°C .

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 8, w którym E oznacza atom bromu to reakcję przeprowadza się przeważnie działaniem 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną a następnie produkt wyodrębnia się w postaci bromowodorku.

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 8, w którym E oznacza atom chloru to reakcję przeprowadza się przeważnie działaniem chlorku tienylu w rozpuszczalniku organicznym takim jak chloroform nasycony chlorowodorem. Reakcję przeprowadza się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną a następnie wyodrębnia się otrzymany produkt w postaci chlorowodorku. Związki o wzorach ogólnych 7 lub 8 można otrzymać także przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 7 lub 8, w którym każdy z podstawników X_1'' i X_2'' oznacza atom wodoru. Nitrowanie przeprowadza się na ogół w takich samych warunkach jak nitrowanie związków o wzorach 2, 4 lub 5.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią substraty stosowane do wytwarzania pochodnych o wzorze ogólnym 9, w którym X_1 oznacza atom chlorowca lub grupę dwumetyloaminową lub cyjanową a X_2 oznacza atom wodoru, lub X_1 oznacza atom wodoru a X_2 oznacza atom fluoru.

Jeśli chce się otrzymać związek o wzorze ogólnym 9, w którym X_1 oznacza atom chloru to reakcję przeprowadza się na ogół przez rozkład za

pomocą chlorku miedziawego w temperaturze pomiędzy 20 i 70°C soli dwuazoniowej, wytworzonej in situ w środowisku wodnym działaniem azotynu sodu na odpowiadającą aminę o wzorze ogólnym 1 w obecności kwasu /np. kwasu solnego/ w temperaturze pomiędzy -5 i +5°C.

Jeśli chce się otrzymać związek o wzorze ogólnym 9, w którym X_1 lub X_2 oznaczają atom fluoru, to reakcję przeprowadza się przeważnie przez rozłożenie dwuazoniowej soli odpowiadającej aminy o wzorze ogólnym 1, za pomocą kwasu sześciofluorofosforowego w temperaturze około -10°C. Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 9, w którym X_1 oznacza grupę cyjanową to reakcję przeprowadza się przeważnie przez rozłożenie dwuazoniowej soli odpowiadającej aminy o wzorze ogólnym 1, za pomocą cyjanku potasu i siarczianu miedzi.

Reakcję przeprowadza się korzystnie w środowisku wodno-organicznym, np. w mieszaninie wody i toluenu, w temperaturze pomiędzy 0 a 50°C. Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 9, w którym X_1 oznacza grupę dwumetyloaminową to reakcję przeprowadza się działając formaldehydem w obecności środka redukującego. Korzystnie stosuje się cyjanoborowodorek sodu w obecności kwasu, np. kwasu octowego w temperaturze około 20°C i w środowisku wodno-organicznym jak np. w mieszaninie wody i acetonitrylu.

Związki o wzorze ogólnym 9 i ich sole mają znakomite właściwości farmakologiczne. Są to szczególnie ciekawe środki znieczulające i przeciwbólowe. Wykazują one mało zaznaczone działanie przeciwwzpalne.

Działanie znieczulające objawia się u szczura przy dawkach 2—50 mg/kg drogą doustną, techniką L. O. Randalla i J. J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 /1957/, zmodyfikowanej przez K. F. Swingle i współpracowników, Prec. Sec. Exp. Biol. Med., 137 536 /1971/. Większość związków okazała się także aktywna u myszy przy dawkach 20—200 mg/kg doustnie, techniką E. Siegmunda, Prec. Sec. Exp. Biol. Med., 95 729 /1957/.

Działanie przeciwbólowe objawia się u szczura przy dawkach 5—50 mg/kg drogą doustną, techniką J. J. Loux i współpracowników., Texicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 /1972/.

Działanie przeciwwzpalne objawia się u szczura dla większości związków przy dawkach 5—50 mg/kg drogą doustną techniką K. F. Benitza i L. M. Halla, Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185 /1963/. Poza tym związki o wzorze ogólnym 9 są mało toksyczne. Ich 50% dawka śmiertelna DL_{50} zawarta jest pomiędzy 300 mg/kg i dawką przekraczającą 3000 mg/kg.

Poniższe przykłady przedstawiają jak wynalazek można praktycznie stosować.

Przykład I. Do roztworu 3,3 g 7-nitro-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ w 100 ml 6n kwasu solnego dodano 6,5 g sproszkowanej cyny i mieszano w ciągu 15 godzin w temperaturze 20°C. Po rozcieńczeniu za pomocą 200 ml wody i zalkalizowaniu dodaniem 65 ml 10n roztworu wodorotlenku so-

dowego ekstrahowano trzykrotnie porcjami po 150 ml chlorku metylenu. Wyciągi organiczne połączono, przemyto za pomocą 200 ml wody, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zateżono do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z 90 ml acetonitrylu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ otrzymano 2,2 g 7-amino-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ topniejącej w temperaturze 191°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -245 \pm 3^\circ$$

/c = 2, chloroform/.

7-nitro-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ można było wytworzyć według jednej z dwóch następujących metod:

a/ Roztwór 0,344 g 3-hydroksymetylo-7-nitro-N-/3-pirydylo/-1,2,3,4-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ w 4 ml 6n kwasu solnego ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze 50°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewo do 100 ml wody destylowanej i zalkalizowano do pH 12 dodaniem 4n roztworu wodorotlenku sodu. Ekstrahowano 3-krotnie porcjami po 50 ml chlorku metylenu; osuszono wyciągi nad węglanem potasu i zateżono je do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Otrzymano 0,200 g 7-nitro-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ w postaci żółtych kryształków, mających te same cechy charakterystyczne co produkt opisany w wariancie b/.

b/ 3-hydroksymetylo-7-nitro-N-/3-pirydylo/-1,2,3,4-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ otrzymano następująco: Do zawiesiny 0,416 g 3-hydroksymetylo-7-nitro-1,2,3,4-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ w 10 ml absolutnego etanolu dodano 0,272 g 3-izotiocyanianopirydyny. Po upływie 3 minut mieszanina stała się jednorodna a następnie utworzył się jasno-żółty osad. Mieszano w ciągu jednej godziny w temperaturze 20°C a następnie osad oddzielono przez odsączenie. Po osuszeniu otrzymano 0,575 g kryształów topniejących w temperaturze 175°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +132,6 \pm 2^\circ$$

/c = 0,5, metanolu/

3-hydroksymetylo-7-nitro-1,2,3,4-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ wytworzono następująco:

Roztwór 8,4 g borowodoru sodu w 56 ml etanolu i 56 ml wody destylowanej dodano mieszając, w temperaturze około 20°C do zawiesiny 14 g 3-etoksykarbonylo-7-nitro-1,2,3,4-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinyl-/S/ w 56 ml etanolu i 56 ml wody destylowanej. Po jednogodzinnym mieszanii w temperaturze około 20°C mieszanina stała się jednorodna a następnie po 30 minutach zaczynał się wytrącać osad. Pozostawiono ją w temperaturze około 20°C na przeciąg jednej godziny a następnie oddestylowano etanol pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/. Pozostałość traktowano 250 ml wody destylowanej i ekstrahowano 3-krotnie

porcjami po 50 ml chlorku metylenu. Wyciągi organiczne osuszono nad węglanem potasu przesączono i zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Otrzymano ciało stałe koloru pomarańczowego, które przekrystalizowano z 100 ml acetonitrylu. Po osuszeniu otrzymano 5 g jasno-żółtych kryształów, topniejących w temperaturze 184°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -73,4 \pm 1,5^\circ$$

$c = 0,5; 0,1 \text{ N HCl/}$

3-etoksykarbonylo-7-nitro-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę-/S/ otrzymano następująco:

50 g chlorowodoru 3-etoksykarbonylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę dodano, mieszając, małymi porcjami w temperaturze -20°C do 325 ml stężonego kwasu siarkowego $d = 1,83$. Po 10 minutach otrzymano przezroczysty roztwór. Mieszaninę ochłodzono do temperatury -30°C a następnie w ciągu 15 minut dodano 10 ml stężonego kwasu azotowego $d = 1,49$. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze -40°C w ciągu 30 minut a potem wylano na 1 kg lodu i zalkalizowano dodaniem 1000 ml ługu sodowego $d = 1,33$, utrzymując temperaturę 15 a 20°C. Następnie ekstrahowano 3-krotnie porcjami po 500 ml chlorku metylenu. Wyciągi organiczne połączono, osuszono nad węglanem potasu, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Otrzymano 34 g różowej substancji stałej, którą przekrystalizowano z 300 ml eteru izopropylowego. Uzyskano w ten sposób 17,5 g jasno-różowych kryształów topniejących w temperaturze 94—95°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -107 \pm 2^\circ$$

$c = 0,5; \text{chloroform/}$

Chlorowodorek 3-etoksykarbonylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę można wytworzyć sposobem opisanym przez S. Yamadę i współpracowników, Chem. Pharm. Bull. 15, 490 /1976/.

b/ Do roztworu 11 g 3-aminopirydyny w 400 ml pirydyny dodano 23 g jodku 3-metylotio-7-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinowego-/S/. Po 6 godzinach w temperaturze około 20°C zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /25 mm Hg/. Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie złożonej z 1500 ml chlorku metylenu i 500 ml wody. Fazę organiczną zdekantowano, przemyto 3-krotnie porcjami po 200 ml wody, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zateżono do sucha. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny acetonitrylu i etanolu /objętościowo 1:1/. Uzyskano w ten sposób 16,2 g 7-nitro-3-/3-pirydyloimino-/1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinę-/S/ w postaci żółtych kryształów, topniejących w temperaturze 234°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -311 \pm 3^\circ$$

$c = 2, \text{chloroform/}$

Jodek 3-metylotio-7-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinowy-/S/ otrzymano w sposób następujący:

16 g 7-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinotyonu-3-/S/ rozpuszczono w 800 ml jodku metylu. Po 15 godzinach w temperaturze około 20°C utworzyły się kryształy, które odsączono, przemyto 2-krotnie porcjami po 30 ml eteru i osuszono w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem /1 mm Hg/. Otrzymano 23,3 g jodku 3-metylotio-7-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinowego-/S/.

7-, 8- i 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinotyonu-3-/S/ wytworzono następującymi sposobami:

Do roztworu 122 g 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę-/S/ w 1000 ml kwasu trójfluorooctowego dodano 85 g drobno sproszkowanego bezwodnego azotanu sodowego. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 5 dni w temperaturze około 20°C po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem /25 mm Hg/ a potem 1 mm Hg/. Pozostałość przemyto trzykrotnie porcjami po 200 ml eteru. Otrzymaną jasno-żółtą substancję stałą rozdrobniono a następnie osuszono w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem /1 mm Hg/. Następnie rozpuszczono ją w 5000 ml 0,3n roztworu wodorotlenku sodu i mieszając dodano do otrzymanego roztworu 35 ml dwusiarczku węgla a potem kontynuowano mieszanie w temperaturze około 20°C przez 17 godzin. Środowisko zubożono dodaniem 4n kwasu solnego. Utworzony osad odsączono, przemyto obficie wodą a potem etanolem, osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ i rozpuszczono w 3200 ml wrzącego toluenu. Osad odsączono na Célite a przesącza schładzano do temperatury około 10°C. Uzyskane kryształy odsączono, przemyto za pomocą 100 ml etanolu, osuszono w temperaturze 80°C pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ i przekrystalizowano z 1000 ml mieszaniny acetonitrylu i etanolu /objętościowo 1:1/. Otrzymano 45 g 7-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinotyonu-3-/S/ topniejącego w temperaturze 182°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -458 \pm 5^\circ$$

$c = 2, \text{chloroform/}$

Przesącz toluenowy zateżono do sucha a pozostałość rozpuszczono w 600 ml wrzącego acetonitrylu. Osad odsączono na Célite a następnie przesącz chłodzono. Uzyskane kryształy odsączono i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ w temperaturze 60°C. Otrzymano 29 g mieszaniny 8-nitro i 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu[3,4-b]izochinolinotyonu-3-/S/. Dwa te produkty rozdzielano za pomocą chromatografii na 2,4 kg żelu krzemionkowego, zawartego w kolumnie o średnicy 7 cm, eluując mieszaniną chlorku metylenu i cykloheksanu /objętościowo 4:1/ oraz zbierając frakcję eluatu po 100 ml. Frakcje od 6 do 15 połączono i odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z 150 ml anizolu a na-

stępnie z 150 acetonitrylu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ otrzymano 6,2 g 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinotio-3-/S/, topniejącego w temperaturze 203°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -654 \pm 7^\circ$$

/c = 1, chloroform/

Fracje od 17 do 26 połączono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/. Pozostałość przekrystalizowano z 170 ml amizolu a następnie z 170 ml acetonitrylu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/ otrzymano 3,9 g 8-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolinotio-3-/S/, topniejącego w temperaturze 220°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -338 \pm 3^\circ$$

/c = 0,5; chloroform/

Produkty sporządzone sposobem według wynalazku mogą być wykorzystane w sposób podany w następujących przykładach:

Przykład II. W temperaturze 0°C, do roztworu 13 g 7-amino-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/ w 25 ml 4 n kwasu solnego dodano wolno roztwór 3,1 g azotynu sodowego w 10 ml wody destylowanej. Mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C a następnie otrzymano roztwór dodano do zawiesiny 6 g chlorku miesziawego w 25 ml stężonego kwasu solnego /d = 1,18/. Pozostawiono aby temperatura wzrosła do 20°C a następnie ogrzewano 30 minut w temperaturze 70°C. Po ochłodzeniu do temperatury 20°C dodano 200 ml wody destylowanej, 250 ml chlorku metylenu a następnie 100 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego. Po przesączeniu fazę organiczną odzyskano przez dekantację, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zatężono do sucha w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem /20 mm Hg/. Otrzymaną pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 200 g żelu krzemionkowego, zawartego w kolumnie o średnicy 3 cm, eluując za pomocą 5000 ml chlorku metylenu z 1% metanolu i zbierając frakcję po 1 litrze.

Fracje od 2 do 4 połączono a następnie zatężono do sucha. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny 70 ml izopropanolu i 100 ml heptanu. Otrzymano 5,5 g 7-chloro-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/, topniejącej w temperaturze 125°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -273 \pm 3^\circ$$

/c = 1,1; chloroform/

Przykład III. Do ochłodzonego do temperatury 5°C roztworu 11,8 g 7-amino-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/ w 8 ml wody destylowanej dodano 12 ml stężonego kwasu solnego /d = 1,18/. Następnie mieszano i ochładzano do temperatury -5°C a potem wolno wlało roztwór 3,35 g azotynu sodo-

wego w 8 ml wody destylowanej, utrzymując temperaturę pomiędzy -3°C i -5°C. Mieszanie kontynuowano przez 10 minut a następnie ochładzano do temperatury -10°C i energicznie mieszając dodano 15,4 g 75% kwasu sześciofluorofosforowego. Mieszano dalej w ciągu 45 minut w temperaturze -10°C i wtedy utworzył się brunatny osad. Fazę wodną usunięto przez dekantację a brunatny osad przemyto 5-krotnie porcjami po 30 ml mieszaniny eteru etylowego i metanolu /objętościowo 8:2/ oraz osuszono w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem /0,1 mm Hg/. Tę substancję stałą dodano małymi porcjami do 150 ml wrzącego, bezwodnego ksylenu. Po zakończeniu dodawania utrzymywano dalej we wrzeniu w ciągu 20 minut a potem ochłodzono do temperatury 20°C i energicznie mieszając dodano 100 ml 5% wodnego roztworu węglanu sodowego.. Fazę organiczną /ksylen/ oddzielono od fazy wodnej przez dekantację a utworzoną w czasie reakcji brunatną smolę rozpuszczono za pomocą 110 ml mieszaniny chlorku metylenu i metanolu /objętościowo 90:10/. Roztwór ten w chlorku metylenu przemyto dwukrotnie 80 ml 0,1 n roztworu wodorotlenku sodowego a następnie dwukrotnie 50 ml wody destylowanej i połączono go z powyższym roztworem ksylenowym. Następnie osuszono go nad siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 70°C. Otrzymaną pozostałość oczyszczono za pomocą chromatografii na 120 g żelu krzemionkowego, zawartego w kolumnie o średnicy 2,5 cm, eluując za pomocą 2500 ml chlorku metylenu z 2% metanolu i zbierając frakcję po 250 ml. Frakcje 5 do 8 połączono i zatężono do sucha. Otrzymaną pozostałość krystalizowano z eteru etylowego. Uzyskano 5,1 g 7-fluoro-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/, topniejącej w temperaturze 99°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -227 \pm 3^\circ$$

/c = 1, metanol/

Przykład IV. Do roztworu 11,4 g 7-amino-3-/3-pirydyloimino/-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/ w 30 ml 30% wodnego roztworu aldehydu mrówkowego i 150 ml acetonitrylu mieszając dodano w temperaturze 20°C małymi porcjami na przemian 7,5 g cyjanoborowodoru sodu i 7,5 g kwasu octowego. Mieszano 2 godziny w temperaturze 20°C i zalkalizowano dodaniem 12 ml 10n roztworu wodorotlenku sodowego a następnie zatężono do objętości około 50 ml pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Następnie dodano 250 ml chlorku metylenu, przemyto 5-krotnie porcjami po 100 ml wody destylowanej, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Otrzymany produkt brunatny olej rozpuszczono w 250 ml 4n kwasu solnego i ogrzewano w ciągu 6 godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór ochłodzono do temperatury 4°C, zalkalizowano 10n roztworem wodorotlenku sodu

i ekstrahowano 3-krotnie porcjami po 100 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe połączono, przemyto 5-krotnie porcjami po 100 ml wody, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 40°C. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 200 g żelu krzemionkowego, zawartego w kolumnie o średnicy 3 cm, eluując za pomocą 500 ml chorku metylenu a potem 1 litrem chlorku metylenu z 1% metanolu. Frakcje odpowiadające temu ostatniemu eluantowi połączono i zatężono do sucha. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z acetonitrylu. Otrzymano 1,6 g 7-dwumetyloamino-3-/3-pirydyloimino-/1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/ topniejącej w temperaturze 138°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -279 \pm 3^\circ$$

/c = 1, metanol/ 20

Przykład V. Do roztworu 15,2 g pięciowodnego siarczuanu miedzi w 30 ml wody destylowanej dodano w temperaturze 0°C kolejno: roztwór 16,3 g cyjanu potasu w 30 ml wody destylowanej, potem 33,6 g wodorowęglanu sodowego, 150 ml toluenu i wciąż utrzymując temperaturę 0°C, roztwór otrzymany ze zmieszania w temperaturze 0°C, 14,8 g 7-amino-3-/3-pirydyloimino-/1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/, 15 ml wody destylowanej, 20 ml stężonego kwasu solnego /d = 1,18/ i 3,9 g azotynu sodowego w 20 ml wody destylowanej. Po zakończeniu dodawania mieszaninę utrzymywano jeszcze mieszając w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C a następnie doprowadzono temperaturę do 20°C i ogrzewano w ciągu 30 minut na łaźni wodnej w temperaturze 50°C. Ochłodzono do temperatury 20°C, przesączono i przemyto osad 3-krotnie porcjami po 100 ml gorącego toluenu. Fazę toluenową odzyskano przez

dekantację, przemyto 2 razy za pomocą 200 ml normalnego roztworu wodorotlenku sodowego a potem 100 ml wody destylowanej, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zatężono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /30 mm Hg/ w temperaturze 70°C. Otrzymaną pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 180 g żelu krzemionkowego, zawartego w kolumnie o średnicy 3 cm, eluując za pomocą 7500 ml chlorku metylenu z 0,6% metanolu i zbierając frakcje po 250 ml. Frakcje 11 do 30 połączono, po czym zatężono do sucha. Otrzymaną pozostałość krystalizowano z etanolu. Otrzymano 4,8 g 7-cyano-3-/3-pirydyloimino-/1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/S/, topniejącej w temperaturze 172°C.

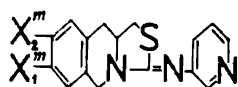
$$[\alpha]_D^{20} = -300 \pm 3^\circ$$

/c = 1, chloroform/

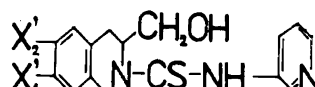
Przykład VI. Postępując kolejno tak jak opisano w przykładach I i III ale wychodząc z 8-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinolionu-3-/R,S/ sporządzono 8-fluoro-3-/3-pirydyloimino-/1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny-/R,S/ o temperaturze topnienia 139°C.

Zastrzeżenie patentowe

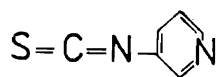
Sposób wytwarzania pochodnej 1,5,10,10a-czterowodorotiazolo[3,4-b]izochinoliny o wzorze ogólnym I, w którym jeden z podstawników X_1''' lub X_2''' oznacza grupę aminową podczas gdy drugi oznacza atom wodoru, w postaci /R/ lub /S/ lub ich mieszaniny, w stanie wolnej zasady lub soli, **znamienny tym**, że przeprowadza się redukcję pochodnej nitrowej w środowisku kwaśnym w obecności metalu takiego jak cyna, w temperaturze 10—40°C.



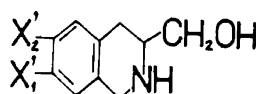
wzór 1



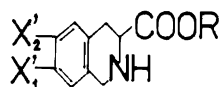
wzór 2



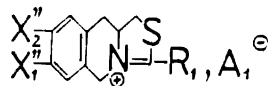
wzór 3



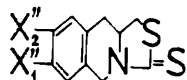
wzór 4



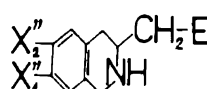
wzór 5



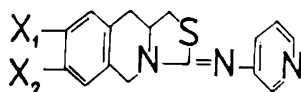
wzór 6



wzór 7



wzór 8



wzór 9