

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143343 B

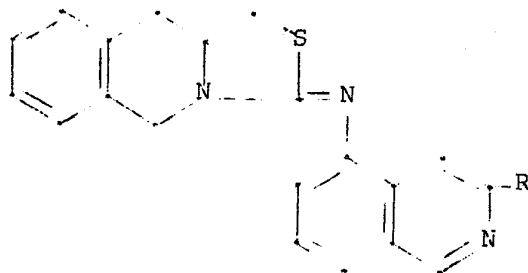
- (21) Ansøgning nr. 271/78 (51) Int.Cl.³ C 07 D 513/04
(22) Indleveringsdag 19. jan. 1978
(24) Løbedag 19. jan. 1978
(41) Alm. tilgængelig 21. jul. 1978
(44) Fremlagt 10. aug. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 20. jan. 1977, 7701516, FR 23. dec. 1977, 7739028, FR

(71) Ansøger RHONE-POULENC INDUSTRIES, Paris 8e, FR.

(72) Opfinder Daniel Farge, FR: Alain Jossin, FR: Gerard Pon-
sinet, FR: Daniel Reisdorf, FR.
(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

- (54) Analogifremgangsmåde til frem-
stilling af 1,5,10,10a-tetra-
hydrothiazolo(3,4-b)-isoquino-
linderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangs-
måde til fremstilling af hidtil ukendte 1,5,10,10a-tetrahydro-
thiazolo[3,4-b]-isoquinolinderivater med den almene formel I

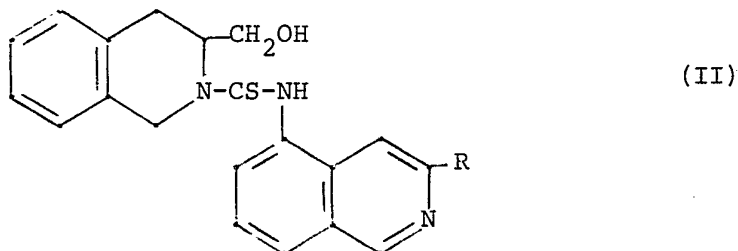


(I)

hvor R betyder en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende 1-10 carbonatomer, i (R)- eller i (S)-form eller blandinger deraf, eller eventuelt additionssalte deraf.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

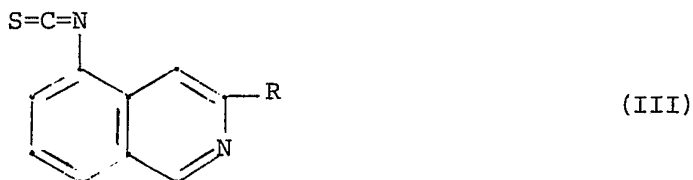
Ved fremgangsmåde a) cycliserer man i surt medium et 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin med den almene formel II



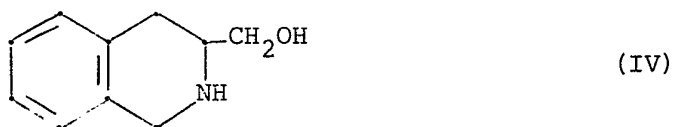
hvor R har den ovenfor angivne betydning.

Cycliseringen gennemføres sædvanligvis ved opvarmning i et surt medium. Det er især hensigtsmæssigt at arbejde ved en temperatur mellem 65 og 100°C i en vandig opløsning af en mineralsyre, f.eks. i saltsyre.

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolinet med den almene formel II kan fremstilles ved, at et isothiocyant med den almene formel III



hvor R har den ovenfor angivne betydning, omsættes med 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin med formlen IV



Denne omsætning gennemføres sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol, f.eks. ethanol, og ved en temperatur mellem 20 og 50°C.

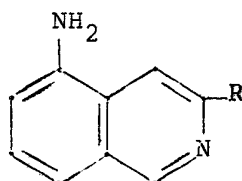
3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin kan fremstilles ud fra phenylalanin ifølge den af S. Yamada og T. Kunieda, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967) beskrevne metode.

Når der anvendes L-phenylalanin, fås forbindelsen med formel I i (S)-form.

Når der anvendes D-phenylalanin, fås forbindelsen med formel I i (R)-form.

Når der anvendes D,L-phenylalanin, fås forbindelsen med formel I i (R,S)-form.

Isothiocyanatet med formel III kan fremstilles ved, at carbondisulfid kondenseres med et 5-aminoisoquinolin med den almene formel V

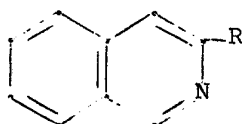


(V)

hvor R har den ovenfor angivne betydning, hvorefter der tilsættes dicyclohexylcarbodiimid.

Kondensationen gennemføres sædvanligvis i nærværelse af en base, såsom en tertiær amin, f.eks. triethylamin. Der arbejdes hensigtsmæssigt i et organisk opløsningsmiddel, såsom pyridin, ved en temperatur mellem -10°C og $+25^{\circ}\text{C}$.

5-Aminoisoquinolinet med den almene formel V kan fremstilles ud fra et 3-alkylisoquinolin med den almene formel VI

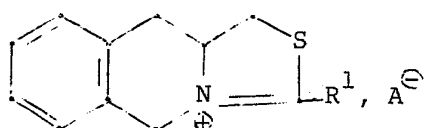


(VI)

hvor R har den ovenfor angivne betydning, under anvendelse af den af N. P. Buu-Hoi et al., J. Chem. Soc., 3924 (1964) beskrevne metode.

Isoquinolinet med den almene formel VI kan fremstilles ifølge den af J. Murakoshi et al., Yakugaku Zasshi, 79, 1578 (1959) eller den af F. Damerow, Ber., 27, 2232 (1894) beskrevne metode.

Ved fremgangsmåde b) omsætter man et 5-aminoisoquinolin med den almene formel V, hvor R har den ovenfor angivne betydning med et salt med den almene formel VII



(VII)

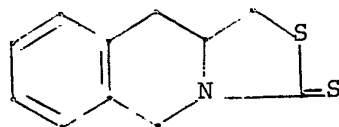
hvor

R^1 betyder et chloratom, og $A^{\ominus}$ betyder en chloridion, eller hvor R^1 betyder en alkylthiogruppe, hvis alkyldel indeholder 1-4 carbonatomer, (fortrinsvis methylthio) eller en benzylthiogruppe, og $A^{\ominus}$ betyder en iodidion, en sulfation, en tetrafluorboration eller en fluorsulfonation.

Når R^1 betyder et chloratom, og $A^{\ominus}$ betyder en chloridion, gennemføres omsætningen i et organisk opløsningsmiddel, såsom acetonitril, i nærværelse af en base, såsom triethylamin, ved en temperatur nær 20°C .

Når R^1 betyder en alkylthiogruppe eller en benzylthiogruppe, og $A^{\ominus}$ betyder en iodid-, sulfat-, tetrafluorborat- eller fluorsulfonation, gennemføres omsætningen i et basisk organisk opløsningsmiddel, såsom pyridin, ved en temperatur nær 20°C .

Saltet med den almene formel VII, hvor R^1 betyder et chloratom, og $A^{\ominus}$ betyder en chloridion, kan fremstilles ved, at et chloreringsmiddel, såsom phosgen, phosphorpentachlorid, thionylchlorid eller oxalylchlorid, omsættes med 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]-isoquinolin-3-thion med formelen VIII



(VIII)

Denne omsætning gennemføres sædvanligvis i et organisk opløsningsmiddel eller i en blanding af organiske opløsningsmidler, såsom en blanding af toluen og tetrahydrofuran, ved en temperatur mellem 0 og 70°C .

Saltet med formelen VII, hvor R^1 betyder en alkylthiogruppe eller en benzylthiogruppe, og $A^{\ominus}$ betyder en iodid-, sulfat-, tetrafluorborat- eller fluorsulfonation, kan fremstilles ved, at en reaktionsdygtig ester med den almene formel IX

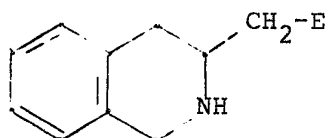


hvor R^1 betyder en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer eller en benzylgruppe, og A betyder en reaktionsdygtig esterrest, såsom et iodatom eller en alkoxy-sulfonyloxygruppe, omsættes med en forbindelse med formelen VIII, eller ved at triethyloxoniumtetrafluorborat

eller methylfluorsulfonat omsættes med en forbindelse med formlen VIII.

Omsætningen kan gennemføres enten uden anvendelse af opløsningsmiddel eller i et organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, ved en temperatur nær 20°C.

Derivatet af thiazoloisoquinolin med formlen VIII kan fremstilles ved, at carbondisulfid i et basisk medium omsættes med et 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin med den almene formel X



(X)

hvor E betyder et halogenatom eller en hydroxysulfonyloxygruppe.

Der arbejdes sædvanligvis i et vandigt medium i nærværelse af natriumhydroxid og ved en temperatur nær 20°C.

Forbindelserne med formlen X kan fremstilles ved, at en mineralsyre omsættes med 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

Når man ønsker at fremstille forbindelsen med formlen X, hvor E betyder en hydroxysulfonyloxygruppe, anvendes der sædvanligvis svovlsyre i et vandigt medium ved en temperatur nær 100°C eller i et organisk opløsningsmiddel (såsom dimethylformamid) i nærværelse af dicyclohexylcarbodiimid ved en temperatur nær 20°C.

Når man ønsker at fremstille forbindelsen med formlen X, hvor E betyder et bromatom, anvendes der sædvanligvis en 48%'s vandig opløsning af hydrogenbromid, og der arbejdes ved reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur. Herved isoleres produktet i form af hydrobromid.

Når man ønsker at fremstille forbindelsen med formlen X, hvor E betyder et chloratom, gennemføres omsætningen sædvanligvis ved hjælp af thionylchlorid i et organisk opløsningsmiddel, såsom chloroform, mættet med hydrogenchloridgas, og der arbejdes ved reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur. Derefter isoleres det fremstillede produkt i form af hydrochlorid.

De her omhandlede forbindelser med formlen I kan eventuelt omdannes til additionssalte med syrer. Additionssaltene kan fremstilles ved, at forbindelserne med formlen I omsættes med syrer i et egnet opløsningsmiddel. Som organiske opløsningsmidler kan man f.eks. anvende alkoholer, ketoner, ethere og chlorerede opløsningsmidler. Det dannede salt udfældes efter eventuel koncentration af

opløsningen, og det fraskilles ved filtrering eller dekantering.

De her omhandlede forbindelser med formlen I og/eller disses salte kan eventuelt renses under anvendelse af fysiske metoder, såsom krystallisation eller chromatografi.

De her omhandlede forbindelser med formlen I og disses salte udviser bemærkelsesværdige farmakologiske egenskaber. De er fremfor alt virksomme som antiinflammatoriske midler, analgetiske midler og antipyretiske midler.

Virkningen mod inflammationer er påvist ved oral indgift til rotter i doser på mellem 5 og 80 mg/kg, hvorved der er anvendt den af K. F. Benitz og L. M. Hall, Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185 (1963) beskrevne metode.

Den analgetiske virkning er påvist ved oral indgift til rotter i doser på mellem 2,5 og 50 mg/kg, hvorved man har anvendt den af E. Siegmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957) beskrevne forsøgsmetode og den af L. O. Randall og J. J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957), beskrevne forsøgsmetode modificeret af K. F. Swingle et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, 536 (1971).

Den antipyretiske virkning er påvist ved oral indgift til rotter i doser på mellem 1,5 og 25 mg/kg, hvorved man har anvendt den af J. J. Loux et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 (1972) beskrevne forsøgsmetode.

Forbindelserne med formlen I har desuden en lav toksicitet. Ved oral indgift til mus er LD₅₀-værdien højere end 300 mg/kg. Fler-tallet af de her omhandlede forbindelser udviser intet tegn på toksicitet ved oral indgift til mus i en dosis på 900 mg/kg.

Til medicinske formål kan de her omhandlede forbindelser med formlen I anvendes enten i form af baser eller i form af farmaceutisk acceptable salte, dvs. ikke-toksiske i de anvendte doser.

Af ganske særlig interesse er de forbindelser med formlen I, hvori R betyder en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende 1-5 carbonatomer. Særligt virksomme er forbindelserne med formlen I, hvori R betyder en ligekædet alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved nedenstående eksempler.

Eksempel 1

Til en opløsning af 15,9 g 5-amino-3-methylisoquinolin i 200 cm³ pyridin sættes 36,3 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodid. Den fremkomne suspension

går successivt i opløsning. Efter 24 timer ved en temperatur nær 20°C koncentrerer opløsningen til tørhed under formindsket tryk (25 mm Hg) ved 50°C . Den fremkomne remanens opløses i en blanding af 600 cm^3 methylenchlorid og 400 cm^3 1 N natriumhydroxidopløsning. Den organiske fase dekanteres, vaskes med 200 cm^3 vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (40 mm Hg) ved 40°C . Den herved fremkomne remanens omkrystalliseres i 500 cm^3 acetonitril.

Der fås 29,2 g 3-[(3-methyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S) med smp. 181°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -180 \pm 2^{\circ} \quad (c = 1, \text{ chloroform}).$$

3-Methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodidet kan fremstilles på følgende måde. Man opløser 38 g 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-thion-(S) i 500 cm^3 methyliodid. Efter 15 timer ved en temperatur nær 20°C fraskilles de dannede krystaller ved filtrering. Krystallerne vaskes 2 gange med 50 cm^3 ether og tørres derefter ved 20°C under formindsket tryk (1 mm Hg). Der fås herved 61,5 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodid, der smelter ved $140-150^{\circ}\text{C}$ under sønderdeling.

1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-thion-(S) kan fremstilles på følgende måde. Til en opløsning af 100 g 3-hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) i 4000 cm^3 0,25 N natriumhydroxidopløsning sættes dråbevis og under kraftig omrøring 40 g carbondisulfid. Omsætningen er eksoterm, og der udfældes et fast stof. Omrøringen fortsættes i 3 timer, hvorefter reaktionsblandingen neutraliseres ved tilsætning af 4 N saltsyre. De dannede krystaller fraskilles ved filtrering, vaskes grundigt med vand og omkrystalliseres derefter i 3000 cm^3 methanol. Der fås herved 77 g 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-thion-(S) i form af fine hvide nåle med smp. 150°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -377 \pm 4^{\circ} \quad (c = 1, \text{ chloroform}).$$

3-Hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) kan fremstilles på følgende måde. En opløsning af 41 g 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) i en blanding af 13 cm^3 34 N svovlsyre og 70 cm^3 vand opvarmes ved 110°C . Der afdestilleres ca. 50 cm^3 vand, hvorefter opløsningen koncentrerer ved 100°C under formindsket tryk (20 mm Hg). Den brune, olieagtige remanens optages i en blanding af 13 cm^3 34 N svovlsyre og 70 cm^3 vand. Man afdestillerer på ny 50 cm^3 vand, koncentrerer blandingen på samme måde som ovenfor

og afslutter koncentreringen ved 100°C under formindsket tryk (1 mm Hg). Remanensen, der krystalliserer ved afkøling, omkrystalliseres i en blanding af 140 cm³ ethanol og 60 cm³ vand. Efter 15 timers afkøling ved ca. 5°C fraskilles de dannede krystaller ved filtrering og vaskes med 20 cm³ af en blanding af ethanol og vand i volumenforholdet 3:1 og derefter med 2 gange 25 cm³ ethanol. Efter tørring ved 60°C under formindsket tryk (1 mm Hg) fås der 48 g 3-hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) i form af hvide krystaller.

$$[\alpha]_D^{20} = -55 \pm 1^\circ \quad (c = 1, \text{ dimethylsulfoxid}).$$

3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) kan fremstilles ud fra L-phenylalanin ifølge den af S. Yamada og T. Kunieda, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967) beskrevne metode.

Eksempel 2

Ved at arbejde på samme måde som i eksempel 1, men gå ud fra 15,9 g 5-amino-3-methylisoquinolin og 36,3 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(RS)-iodid, fås der 27,8 g 3-[(3-methyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(RS) med smp. 159°C.

3-Methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(RS)-iodid kan fremstilles på følgende måde. 210 g 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-thion-(RS) opløses i 4000 cm³ methylenchlorid ved en temperatur på 30°C. I løbet af 15 minutter tilsættes 202 g methyliodid, hvorefter reaktionsblandingen omrøres i 64 timer ved en temperatur nær 20°C.

De dannede krystaller fraskilles ved filtrering og vaskes med ether. Efter tørring under formindsket tryk (1 mm Hg) fås der 221,7 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(RS)-iodid, der smelter ved 180°C under sønderdeling.

1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-thion-(RS) kan fremstilles på følgende måde. Til en opløsning af 151 g 3-hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(RS) i 5000 cm³ vand indeholdende 63 g natriumhydroxid sættes 63 g carbondisulfid dråbevis ved 20°C under kraftig omrøring. Herved dannes umiddelbart et flødefarvet bundfald. Den meget tykke reaktionsblanding omrøres ved en temperatur nær 20°C i 24 timer. Derefter neutraliseres reaktionsblandingen ved tilsætning af 130 cm³ 4 N saltsyre. Det faste stof fraskilles ved filtrering og vaskes grundigt med vand. Efter tørring fås der 107 g 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-3-

-thion-(RS) i form af hvide krystaller med smp. 180°C .

3-Hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(RS) kan fremstilles på følgende måde. Til en suspension af 106 g 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(RS) i 226 cm^3 vand sættes i løbet af nogle minutter $36,8\text{ cm}^3$ 34 N svovlsyre ($d = 1,83$). Temperaturen stiger herved til 60°C , og det faste stof opløses. Vandet afdestilleres ved en temperatur på $100\text{--}110^{\circ}\text{C}$, hvorefter der koncentrerer ved 160°C under formindsket tryk (20 mm Hg). Man afslutter koncentrationen ved et tryk på 1 mm Hg. Den fremkomne remanens krystalliserer ved afkøling. Der fås herved 151 g urent 3-hydroxysulfonyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(RS) i form af lysegule krystaller.

3-Hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(RS) kan fremstilles ifølge den af S. Yamada og T. Kunieda, Chem. Pharm. Bull. 15, 490 (1967) beskrevne metode.

Eksempel 3

Til en opløsning af 3 g 5-amino-3-butyliisoquinolin i 100 cm^3 pyridin sættes 5,25 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]-isoquinolinium-(S)-iodid. Den fremkomne suspension opløses successivt. Efter 4 døgn ved en temperatur nær 20°C koncentrerer reaktionsblandingen til tørhed under formindsket tryk (25 mm Hg) ved 50°C . Den fremkomne remanens opløses i 200 cm^3 chloroform. Den fremkomne opløsning vaskes med 3 gange 100 cm^3 N natriumhydroxidopløsning og derefter med 2 gange 50 cm^3 vand, tørres over natriumsulfat, filtreres og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk (40 mm Hg) ved 40°C . Den fremkomne remanens omkrystalliseres i 50 cm^3 isopropyl-ether.

Der fås herved 3,05 g 3-[(3-butyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S) med smp. 82°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -156 \pm 2^{\circ} \quad (c = 1, \text{ chloroform}).$$

5-Amino-3-butyliisoquinolin kan fremstilles ifølge den af N. P. Buu-Hoi et al., J. Chem. Soc. 3924 (1964) beskrevne metode.

Eksempel 4

Ved at arbejde på samme måde som i eksempel 3, men gå ud fra 7,1 g 5-amino-3-ethylisoquinolin og 13,7 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodid, fås der

8,6 g 3-[(3-ethyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S), der smelter ved 142°C efter omkrystallisering i ethanol.

$$[\alpha]_D^{20} = -162 \pm 2^\circ \quad (c = 1, \text{chloroform}).$$

5-Amino-3-ethylisoquinolin kan fremstilles ifølge den af N. P. Buu-Hoi, J. Chem. Soc. 3924 (1964) beskrevne metode.

Eksempel 5

Ved at arbejde på samme måde som i eksempel 1, men gå ud fra 0,18 g 5-amino-3-propylisoquinolin og 0,35 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodid, fås der 0,35 g 3-[(3-propyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S) i uren form. Det urene produkt renses ved chromatografi på en søjle af 6 g siliciumdioxid (søjlediameter 0,7 cm), hvorved man eluerer med methylenchlorid og opsamler eluatfraktioner med et volumen på 20 cm³. Man inddamper fraktionerne 7-11 og får herved 0,21 g 3-[(3-propyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S) i form af lysegule krystaller, der efter omkrystallisering i isopropylether smelter ved 95-96°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -145,5 \pm 1^\circ \quad (c = 1, \text{chloroform}).$$

Eksempel 6

Ved at gå frem på samme måde som i eksempel 1, men gå ud fra 8,7 g 5-amino-3-octylisoquinolin og 12,3 g 3-methylthio-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinium-(S)-iodid fås 11 g 3-[(3-octyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S) i form af en olie. Af denne olie fremstilles det neutrale fumarat ved, at olien opløses i 50 cm³ ethanol, hvorefter der tilsættes en opløsning af 2,8 g fumarsyre i 50 cm³ ethanol. Efter afkøling ved 0°C i 3 timer fraskilles de dannede krystaller ved filtrering. Krystallerne omkrystalliseres derefter fra 100 cm³ isopropanol.

Der fås herved 8,8 g neutralt 3-[(3-octyl-5-isoquinolyl)imino]-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolin-(S)-fumarat i form af hvide krystaller med et smeltepunkt på 112°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -108 \pm 2^\circ \quad (c = 1, \text{acetone}).$$

0

Eksempel 7

En suspension af 12,1 g N-(3-ethyl-5-isoquinolyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbothioamid-(S) i 100 cm³ 6 N saltsyre opvarmes ved 100°C i 1 time. Den fremkomne opløsning afkøles og koncentrerer derefter under formindsket tryk (20 mm Hg) til en trediedel af det oprindelige volumen. Der alkaliseres med 100 cm³ 4 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med 3 x 100 cm³ methylenchlorid. De organiske ekstrakter forenes og tørres over magnesiumsulfat. Efter filtrering og koncentrerings af filtratet til tørhed under formindsket tryk (25 mm Hg) ved 40°C omkrystalliseres remanensen fra 100 cm³ ethanol. Efter tørring af produktet ved 60°C under formindsket tryk (1 mm Hg) fås 7,0 g 3-(3-ethyl-5-isoquinolyl)-imino-1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo-[3,4-b]isoquinolin-(S) i form af lysegule krystaller med smp. 140°C.

N-(3-ethyl-5-isoquinolyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbothioamid-(S) kan fremstilles på følgende måde. Til en opløsning af 5,3 g 3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-(S) i 100 cm³ ethanol sættes 6,9 g 3-ethyl-5-isothiocyanatoisoquinolin. Efter 20 timer ved en temperatur nær 20°C indampes opløsningen til tørhed under formindsket tryk (20 mm Hg) ved 40°C. Remanensen udrives i isopropylether, hvorved der fås 12,1 g N-(3-ethyl-5-isoquinolyl)-3-hydroxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbothioamid-(S) i form af et beigefarvet fast stof, der anvendes direkte uden yderligere rensning.

3-Ethyl-5-isothiocyanatoisoquinolin kan fremstilles på følgende måde. Til en opløsning af 4,0 g triethylamin og 16 cm³ carbondisulfid i 15 cm³ pyridin sættes dråbevis under omrøring ved en temperatur nær -10°C en opløsning af 7,0 g 5-amino-3-ethyl-isoquinolin i 30 cm³ pyridin. Efter 4 timer ved denne temperatur tilsættes dråbevis en opløsning af 8,5 g N,N'-dicyclohexylcarbodimid i 15 cm³ pyridin. Den fremkomne reaktionsblanding omrøres i 3 timer ved en temperatur, der får lov at stige fra -10 til +20°C, og derefter i 20 timer ved en temperatur nær 20°C. Reaktionsblandingen

0 inddampes derefter til tørhed under formindsket tryk
(20 mm Hg) ved 40°C. Remanensen optages i 150 cm³ methylenchlorid. Det uopløselige stof fraskilles ved filtrering og vaskes
5 med 15 cm³ methylenchlorid. Filtratet inddampes til tørhed
under formindsket tryk (20 mm Hg) ved 40°C. Den fremkomne
faste remanens udrives i 150 cm³ isopropylether. Det uopløse-
lige stof fraskilles ved filtrering, og filtratet inddampes
10 til tørhed under formindsket tryk (20 mm Hg) ved 40°C. Som
remanens fås 6,9 g af en gul gummi, der udgøres af 3-ethyl-
-5-isothiocyantatoisoquinolin. Efter krystallisation i petro-
leumsether smelter produktet ved 55-56°C.

5-Amino-3-ethylisoquinolin kan fremstilles ifølge
metoden, der beskrives af N.P. Buu-Koi et al., J. Chem. Soc.
3924 (1964).

15 De farmakologiske egenskaber af forbindelserne frem-
stillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremgår af de
nedenfor omtalte forsøg.

20 Antiinflammatorisk virkning (abscesser fremkaldt hos rotter
ved hjælp af carragenin).

Når man i ryggen på rotter subcutant indsprøjter
0,5 ml af en 2%'s suspension af carragenin i destilleret
vand, dannes der i løbet af 24 timer en absces, der er
velafgrænset og let kan skæres bort.

25 Ved dette forsøg anvendes rotter (af han- eller hunkøn),
der gennemsnitlig vejer 130-150 g. Den undersøgte forbindelse
indgives oralt, den halve dosis umiddelbart efter carragenin-
injektionen og den resterende halve dosis 6 timer senere.
24 Timer efter carragenininjektionen fjerner man abscesserne
30 og vejer dem. Der anvendes 8 rotter pr. dosis og 3-4 doser pr.
undersøgt forbindelse.

Den aktive dosis (DA₅₀) af hver undersøgt forbindelse
er den samlede dosis i mg/kg, der hos 50% af dyrene giver
en absces, hvis vægt er mindst 30% lavere end abscessernes
35 middelvægt hos kontroldyr, der kun er behandlet med carragenin.

0

Analgetisk virkning (smerter fremkaldt hos mus ved hjælp af phenylbenzoquinon) (Siegmund's metode).

Den undersøgte forbindelse indgives oralt til en gruppe på mindst 8 mus med en vægt på 17-21 g 1 time før intraperitoneal indgivelse af 0,25 ml af en vand-alkohol-opløsning indeholdende 0,02% phenylbenzoquinon. Injiceringen af phenylbenzoquinon fremkalder et smertesyndrom, der karakteriseres ved intermitterende sammentrækninger af bugen, der viser sig ved krumning af ryggen, vridning af kroppen og udstrækning af bagpoterne.

Man tæller antallet af sammentrækninger af bugen i en 5-minutters periode med begyndelse 5 minutter efter injiceringen af phenylbenzoquinon. Man bestemmer DA_{50} , dvs. den dosis af den undersøgte forbindelse, der hos 50% af forsøgsdyrene giver en mindst 50%'s formindskelse af antallet af sammentrækninger af bugen i forhold til det gennemsnitlige antal sammentrækninger hos en gruppe kontroldyr, til hvilke der ikke er indgivet nogen undersøgt forbindelse.

20 Antipyretisk virkning (hypertermi fremkaldt hos rotter ved hjælp af bryggerigær).

Når man i nakken på rotter subcutant injicerer 20 ml/kg af en 20%'s suspension af bryggerigær i destilleret vand, stiger rotternes rectale temperatur, og efter 25 5-6 timer er den rectale temperatur ca. $1,5^{\circ}\text{C}$ højere end hos kontroldyr. Den forhøjede temperatur forbliver på det nævnte niveau i mindst 20 timer. Som forsøgsdyr anvendes han- eller hunrotter med en vægt på 130-150 g. Forsøgsdyrene holdes på en diæt af kun vand. Den undersøgte forbindelse indgives oralt eller subcutant 18 timer efter injiceringen af bryggerigær. Man måler den rectale temperatur hos dels kontroldyr, der ikke underkastes nogen behandling, dels hos kontroldyr, der kun behandles med bryggerigær, og dels hos forsøgsdyr, der behandles med både bryggerigær og undersøgt forbindelse. Den rectale temperatur måles lige før indgivelsen af undersøgt forbindelse og derefter 2, 4 og 6 timer derefter. Der anvendes 1-3 doser pr. undersøgt forbindelse og 8 rotter pr. dosis. Man bestemmer DE_{50} , som er den

35

0

dosis af den undersøgte forbindelse i mg/kg, der på højden af sin virkning formindsker den med bryggerigær fremkaldte hypertermi med 50%.

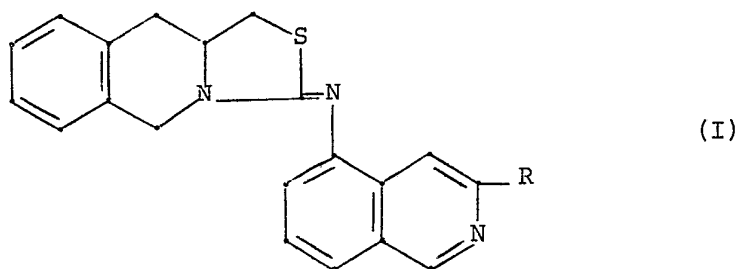
Resultaterne af disse forsøg er sammenfattet i den
5 følgende tabel.

Tabel

Forbindelse fra eks. nr.	Carragenin-absces (antiflammatorisk virkning) DA ₅₀ mg/kg p.o. (rotte)	Siegmund's metode (analgetisk virkning) DA ₅₀ mg/kg p.o. (mus)	Hypertermi med bryggeri- gær (antipyretisk virkning) DE ₅₀ mg/kg p.o. (rotte)
1	24	16	4
2	55	65	3
3	18	8	16
4,7	34	28	3
5	21	20	9
6	14	40	inaktiv ved 50

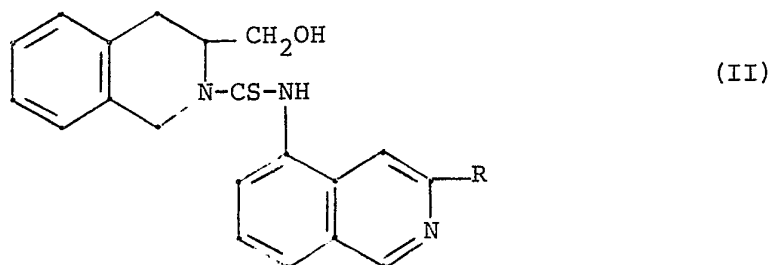
P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,5,10,10a-tetrahydrothiazolo[3,4-b]isoquinolinderivater med den almene formel I



hvor R betyder en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende 1-10 carbonatomer, i (R)- eller i (S)-form eller blandinger deraf, eller eventuelt additionssalte deraf med syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man

(a) i et surt medium cycliserer et 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin med den almene formel II

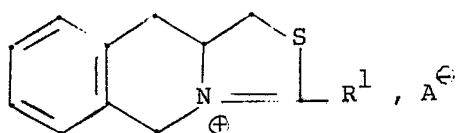


hvor R har den ovenfor angivne betydning, eller at man

(b) omsætter et 5-aminoisoquinolin med den almene formel V



hvor R har den ovenfor angivne betydning, med et salt med den almene formel VII



(VII)

hvor R^1 betyder et chloratom, og $A^\ominus$ betyder en chloridion, eller hvor R^1 betyder en alkylthiogruppe, hvis alkyldel indeholder 1-4 carbonatomer, eller en benzylthiogruppe, og $A^\ominus$ betyder en iodidion, en sulfation, en tetrafluoroboration eller fluorsulfonation, hvorefter man eventuelt omdanner det fremkomne produkt til et additionssalt med en syre.

Fremdragne publikationer:
