



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.08.76 (P. 211043)

Pierwszeństwo: 06.08.75 dla zastrz. 1
18.05.76 —, — 2

Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.78

Opis patentowy opublikowano: 16.02.1981

Int. Cl.² C07D 513/04
C07D 417/12



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tiazolo [3,4-b] izochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1, 5, 10, 10a-czterowodorotiazolo [3, 4-b] izochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik heterocykliczny o jednym atomie azotu, taki jak 3-pirydylowy, 4-pirydylowy lub 5-izochinolilowy i jeśli A oznacza rodnik 3-pirydylowy to X_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę cyjanową zaś symbol X_2 oznacza atom wodoru lub fluoru, a X_3 oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, co najmniej dwa z symboli X_1 , X_2 i X_3 oznaczają atomy wodoru lub też symbole X_1 i X_2 tworzą wspólnie grupę metylenodwuoksylovą, a X_3 oznacza atom wodoru i jeśli A oznacza rodnik 4-pirydylowy lub 5-izochinolilowy to każdy z symboli X_1 , X_2 i X_3 oznacza atom wodoru; ewentualnie w postaci ich soli.

Wynalazek dotyczy wytwarzania postaci (R) i (S) związków o wzorze ogólnym 1, jak również ich mieszaniny.

Według wynalazku nowe produkty o wzorze ogólnym 1 można otrzymać działaniem aminy o wzorze ogólnym: H_2N-A , w którym A ma znaczenie podane uprzednio, na sól o wzorze ogólnym 2, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 mają znaczenie podane powyżej dla podstawników X_1 , X_2 i X_3 , R_1 oznacza atom chloru lub grupę alkilolio, której część alkilowa zawiera 1—4 atomy węgla albo grupę benzylolio a $A\ominus_1$ oznacza anion.

R_1 może też oznaczać atom chloru a $A\ominus_1$ jon chlorokowy albo też R_1 oznacza grupę alkilolio (korzystnie grupę metylolio) lub grupę benzylolio a $A\ominus_1$ oznacza anion taki jak np. jon jodkowy, siarczanowy, czterofluoroboranowy lub fluoro sulfonianowy.

2

Jeśli R_1 oznacza atom chloru a $A\ominus_1$ oznacza jon chlorokowy 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 alkilolio lub benzylolio, a A_1 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 2, w którym R_1 oznacza atom chloru i $A\ominus_1$ oznacza jon chlorokowy, można otrzymać działaniem środka chlorującego takiego jak fosgen, pięciochlorok fosforu, chlorek tionylu lub chlorek oksalilu, na 1, 5, 10, 10a-czterowodorotiazolo [3, 4-B] izochinolinion-3 o wzorze ogólnym 3, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 mają znaczenie podane 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 2, w którym R_1 oznacza grupę alkilolio lub benzylolio a $A\ominus_1$ oznacza jon jodkowy, siarczanowy, czterofluoroboranowy lub fluorosulfonianowy, można otrzymać działając na związek o wzorze ogólnym 3, 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 lub grupę alkoksylsulfonyloksylową albo działając na

związek o wzorze ogólnym 3 czterofluoroboranem trójetyloksioniowym lub fluorosulfonianem metylu.

Reakcję przeprowadza się na ogół w temperaturze około 20°C bez lub w obecności organicznego rozpuszczalnika, takiego jak chlorek metylenu. Pochodną tiazoloizochinoliny o wzorze ogólnym 3, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 są określone jak powyżej (z wyjątkiem X'_1 oznaczającego grupę cyjanową), można otrzymać działaniem dwusiarczku węgla w środowisku zasadowym na 1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 4, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 są określone jak powyżej a E oznacza atom chlorowca lub grupę hydroksysulfonyloksylową. Reakcję przeprowadza się na ogół w obecności sodu lub potasu w temperaturze około 20°C.

Związki o wzorze ogólnym 4, można otrzymać działaniem kwasu nieorganicznego na związek o wzorze ogólnym 5, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 , każdy z osobna ma znaczenie takie jak X_1 , X_2 i X_3 . Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 4, w którym E oznacza grupę hydroksysulfonyloksylową to reakcję przeprowadza się przeważnie działaniem kwasu siarkowego w środowisku wodnym w temperaturze około 100°C albo w rozpuszczalniku organicznym, np. w dwumetyloformamidzie, w obecności dwucykloheksylokarbodiimidu w temperaturze około 20°C.

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 4, w którym E oznacza atom bromu, to reakcję przeprowadza się na ogół działaniem 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną a następnie produkt wyodrębnia się w postaci bromowodoru.

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 4, w którym E oznacza atom chloru, to reakcję przeprowadza się przeważnie działaniem chlorku tionylu 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 chlorowodoru. Związki o wzorach ogólnych 3 lub 4, w których symbol X'_3 oznacza grupę nitrową, można także otrzymać przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 3 lub 4, w którym X'_3 oznacza atom wodoru.

Nitrowanie przeprowadza się na ogół za pomocą kwasu azotowego w kwasie siarkowym w temperaturze około -20°C albo fluoroboranem nitroniowym w acetonitrylu w temperaturze około 20°C lub azotanem sodu w kwasie trójfluorooctowym w temperaturze około 20°C i następnie ewentualnie rozdziela się otrzymane izomery.

Związek o wzorze ogólnym 3, w którym X'_1 oznacza grupę cyjanową a X'_2 i X'_3 są określone jak powyżej, można otrzymać ze związku o wzorze ogólnym 3, w którym X'_1 oznacza grupę nitrową, każdą metodą pozwalającą przekształcić grupę nitrową w grupę cyjanową za pośrednictwem odpowiedniej pochodnej aminowej.

Związek o wzorze ogólnym 3, w którym X'_1 oznacza grupę nitrową, można otrzymać ze związku o wzorze ogólnym 3, w którym X_1 oznacza atom wodoru, według metody opisanej uprzednio dla otrzymywania związków o wzorze ogólnym 3, w którym X'_3 oznacza grupę nitrową. 3-hydroksymetylo-1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 5, można otrzymać przez redukcję 1,2,3,4-czterowodorozochinoliny lub jednej z jej soli o wzorze ogólnym 6, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 są określone jak powyżej, a R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla. Jeśli R oznacza atom wodoru to redukcję przeprowadza się korzystnie za pomocą wodoru litowo-

glinowego w czterowodorofuranie i w temperaturze pomiędzy 20 a 70°C.

Jeśli R oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1—4 atomy węgla to 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.

Jeśli trzeba otrzymać związek o wzorze ogólnym 5, w którym X'_3 oznacza grupę nitrową to wtedy korzystnie jest stosować ester (R = alkil), którego redukcję przeprowadza się w warunkach oszczędzających grupę nitrową.

1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 6, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomy węgla, można otrzymać przez estryfikację 1,2,3,4-czterowodorozochinoliny o wzorze ogólnym 6, w którym R oznacza atom wodoru, według znanych metod przekształcania kwasu w ester bez naruszania reszty cząsteczki.

1,2,3,4-czterowodorozochinolinę o wzorze ogólnym 6, w którym R oznacza atom wodoru, X'_1 i X'_2 są określone jak powyżej, a X'_3 oznacza atom wodoru, można otrzymać wychodząc z fenyloalaniny o wzorze ogólnym 7, w którym X'_1 , X'_2 i X'_3 są określone jak powyżej, i metodą A. Picteta i Th. Spenglera, Chem. Ber. 44 2030 (1911).

Jeśli stosuje się fenyloalaninę o wzorze ogólnym 7, w postaci L to otrzymamy związek o wzorze ogólnym 1 ma postać (S). Jeśli stosuje się fenyloalaninę o wzorze ogólnym 7 w postaci D to otrzymamy związek o wzorze ogólnym 1 ma postać (R). Jeśli stosuje się fenyloalaninę o wzorze ogólnym 7 w postaci D, L to otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ma postać (R, S).

Związki o wzorach ogólnych 5 lub 6, w których symbol X'_3 oznacza grupę nitrową można otrzymać przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 5 lub 6, w którym wymieniony symbol oznacza atom wodoru. Nitrowanie przeprowadza się na ogół za pomocą mieszaniny kwasu azotowego i siarkowego w temperaturze około -20°C albo za pomocą mieszaniny azotanu sodowego i kwasu trójfluorooctowego w temperaturze około 20°C a następnie ewentualnie rozdziela się otrzymane izomery.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku można ewentualnie przekształcić w sole addycyjne z kwasami. Sole addycyjne można otrzymać działaniem związku na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, ketony, etera lub rozpuszczalniki chlorowane. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zateżeniu roztworu i zostaje oddzielona przez odsączenie lub dekantację. Związki o wzorze ogólnym 1 i/lub ich sole można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi, takimi jak krystalizacja lub chromatografia.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku i ich sole mają znakomite właściwości farmakologiczne. Są to szczególnie ciekawe środki znieczulające i przeciwbólowe. Wykazują one mało zaznaczone działanie przeciwpalne. Działanie znieczulające objawia się u szczura przy dawkach 2—50 mg/kg podawanych drogą doustną, techniką L.O. Randalla i J.J.J. Solitte, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957), zmodyfikowaną przez K.F. Swingle i współpracowników, Prec. Sac. Exp. Biol. Med., 137 536 (1971). Większość związków okazała się także aktywna u myszy przy dawkach 20—200 mg/kg podawanych doustnie, techniką E. Siegmunda, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95 729 (1957).

Działanie przeciwwgorączkowe objawia się u szczura przy dawkach 5–50 mg/kg podawanych drogą doustną, techniką J.J. Leux i współpracowników, *Texicel. Appl. Pharmacol.*, 22 674 (1972).

Działanie przeciwzapalne objawia się u szczura dla większości związków przy dawkach 5–50 mg/kg podawanych drogą doustną, techniką K.F. Benitza i L.M. Halla, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 144 185 (1963). Poza tym związki według wynalazku są mało toksyczne. Ich 50% dawka śmiertelna (DL_{50}) zawarta jest pomiędzy 300 mg/kg i dawką przekraczającą 3000 mg/kg. Do stosowania w lecznictwie nowe związki sporządza się w postaci zasady bądź też w postaci soli farmaceutycznie dopuszczalnych to znaczy nietoksycznych w dawkach używanych.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik 3-pirydylowy, 4-pirydylowy lub 5-izochinolinowy, a X_1 , X_2 i X_3 oznaczają atom wodoru w swych postaciach (R) i (S) oraz ich mieszaniny.

Przykłady przedstawiają jak wynalazek można praktycznie stosować.

Przykład I. Do zawiesiny 1,3 g chlorku 3-chloro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowego (S) w 15 ml acetonitrylu, mieszając, dodano powoli zawiesinę 0,5 g 3-aminopirydyny w 10 ml acetonitrylu a następnie wkroplono 2,9 ml trójetanolaminy w 5 ml acetonitrylu. Zaobserwowano lekkie ogrzanie mieszaniny reakcyjnej, częściowe rozpuszczenie zawiesiny a następnie utworzenie się osadu. Mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze około 20°C a następnie odparowano mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg) w temperaturze 50°C. Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie składającej się z 25 ml wody i 50 ml chlorku metylenu. Zdekantowaną fazę organiczną ekstrahowano dwukrotnie 30 ml 1 n kwasu solnego. Wyciągi wodne połączono a następnie zalkalizowano dodaniem 10 n roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahowano dwukrotnie za pomocą 30 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną przemycy wodą a potem osuszono nad siarczanem magnezu. Po przesączeniu i zateżeniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg) otrzymano 0,5 g 3-(3-pirydyloimino)-1,5,10, 10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolininy (S), która po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i eteru izopropylowego (objętościowo 1:3) ma temperaturę topnienia 111°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -260 \pm 7^\circ \quad (c=2; \text{ etanol})$$

Chlorek 3-chloro-1, 5, 10, 10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowy (S) wytworzono następująco:

Do roztworu 2,2 g 1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinotionu-3 (S) w 25 ml czterowodorofuranu wkroplono chroniąc przed wilgocią i mieszając, w temperaturze około 20°C, 20 ml toluenowego roztworu fosgenu o stężeniu 2 mole/litr. Po 15 minutach mieszanina uległa zmętnieniu. Mieszano w ciągu 5 godzin, a następnie ogrzewano w temperaturze 50°C w ciągu jednej godziny. Rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg) w temperaturze 60°C. Otrzymano w ten sposób 2,6 g chlorku 3-chloro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowego (S) w postaci bardzo higroskopijnego, krystalicznego białego proszku. 1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinotionu-3 (S) wytworzono następująco:

Do roztworu 100 g 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazolu (S) w 4000 ml 0,25 n roztworu wodorotlenku sodowego wkroplono w temperaturze 20°C przy silnym mieszaniu 40 g dwusiarczku węgla.

Reakcja była egzotermiczna. Wytrąciło się ciało stałe a potem mieszanina reakcyjna zgęstniała. Mieszanie kontynuowano w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną zubożono dodaniem 4 n kwasu solnego. Utworzone kryształy odsączono, przemycy obficie wodą a następnie przekrystalizowano z 3000 ml etanolu. Otrzymano w ten sposób 77 g 1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinotionu-3 (S) w postaci drobnych białych igieł o temperaturze topnienia 150°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -377 \pm 4^\circ \quad (C=1; \text{ chloroform})$$

3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazolu (S) wytworzono następująco:

Roztwór 41 g 3-hydroksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazolu (S) w mieszaninie z 13 ml kwasu siarkowego ($d = 1,83$) i 70 ml wody ogrzewano w temperaturze 110°C. Oddestylowano około 50 ml wody a następnie zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w temperaturze 100°C. Brązową, oleistą pozostałość traktowano mieszaniną 13 ml kwasu siarkowego ($d = 1,83$) i 70 ml wody. Oddestylowano ponownie 50 ml wody a następnie zateżono mieszaninę tak jak opisano uprzednio i zakończono zateżanie w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg).

Wykrystalizowaną po ochłodzeniu pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny 140 ml etanolu i 60 ml wody. Kryształy pojawiające się po 15 godzinach chłodzenia w temperaturze około 5°C oddzielono przez sączenie i przemycy 20 ml mieszaniny etanolu i wody (objętościowo 3:1) a następnie dwukrotnie 25 ml etanolu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg) otrzymano 48 g 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazolu (S) w postaci białych kryształów.

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

3-hydroksymetylo -1,2,3,4-czterowodorotiazolu (S) można sporządzić sposobem według S. Yamada i T. Kunieda *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 490 (1967).

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, ale wychodząc z 7,8 g chlorku 3-chloro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowego (S) i z 3 g 4-aminopirydyny, otrzymano 2,5 g 3-(4-pirydyloimino)-1,5,10, 10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolininy (S), topniejącej w temperaturze 110–115°C, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny toluenu i eteru izopropylowego ma temperaturę topnienia 130°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -258 \pm 3^\circ \quad (c = 1, \text{ etanol})$$

Przykład III. Do roztworu 15 g 3-aminopirydyny w 1 litrze pirydyny dodano małymi porcjami 36,3 g jodku 3-metylotio-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowego (S). Zawiesina przechodziła stopniowo w roztwór. Po 24 godzinach w temperaturze około 20°C zateżono go do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg). Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 250 ml chlorku metylenu, 200 ml 2 n wodorotlenku sodowego a następnie 200 ml wody. Fazę organiczną zdekantowano, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg) w temperaturze 40°C a następnie przekrystalizowano z 150 ml acetonitrylu. Otrzymano 22,4 g 3-(3-pirydyloimino)-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolininy (S) w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 111°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -258 \pm 3^\circ \quad (c = 3, \text{ etanol})$$

Jodek 3-metylotio-1,5,10,10a-czterowodorotiazolu [3,4-b] izochinolinowy (S) wytworzono następująco: 38 g 1,5,10,

10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S) rozpuszczono w 500 ml jodku metylu. Po upływie 15 godzin w temperaturze około 20°C pojawiły się kryształy które oddzielono przez sączenie, przemyto dwukrotnie 50 ml eteru a następnie osuszono w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Otrzymano 61,5 g jodku 3-metylotio -1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinoliniowego-(S) topniejącego w temperaturze 140°C — 150°C z rozkładem.

Przykład IV. Do roztworu 7,5 g 4-aminopirydyny w 300 ml pirydyny dodano małymi porcjami 14,5 g jodku 3-metylotio -1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinoliniowego-(S). Zawiesina przechodziła stopniowo w roztwór. Po upływie 24 godzin w temperaturze około 20°C zateżono go do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg). Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 250 ml chlorku metylenu i 200 ml wody. Fazę organiczną zdekantowano, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zateżono do objętości około 100 ml pod zmniejszonym ciśnieniem. Roztwór ten wlewo do kolumny zawierającej 300 g żelu krzemionkowego (średnica kolumny: 3 cm) a potem eluowano roztworem chlorku metylenu z 1% metanolu, zbierając frakcje eluatu po 500 ml. Po odparowaniu do sucha i frakcji 2 i 3 otrzymano 2,0 g 1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S). Frakcje od 6 do 9 połączono i odparowano do sucha. Otrzymano 5,1 g 3-(4-pirydyloimino)-1, 5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolininy-(S) w postaci białych kryształów, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny toluenu i eteru izopropylowego (objętościowo 1:3) miały temperaturę topnienia 130°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -259 \pm 3^\circ \quad (c = 1, \text{ etanol})$$

Przykład V. Do roztworu 3 g 3-aminopirydyny w 100 ml pirydyny dodano 6 g jodku 3-metylotio-9-nitro-1, 5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinoliniowego-(S). Po 6 godzinach w temperaturze około 20°C zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg). Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie złożonej z 300 ml chlorku metylenu i 200 ml wody. Fazę organiczną zdekantowano, przemyto trzykrotnie porcjami po 200 ml wody, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono i zateżono do sucha. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z 40 ml acetonitrylu. Uzyskano w ten sposób 3,9 g 9-nitro-3-(3-pirydyloimino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3, 4-b] izochinolininy-(S) w postaci białych kryształów, topniejących w temperaturze 144°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -540 \pm 5^\circ \quad (c = 2, \text{ chloroform})$$

Jodek 3-metylotio-9-nitro -1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolininiowy-(S) otrzymano następująco: 40 g 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S) rozpuszczono w 100 ml jodku metylu. Po upływie 48 godzin w temperaturze około 20°C pojawiły się kryształy, które odsączono, przemyto dwukrotnie 30 ml eteru i osuszono w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Otrzymano 6,0 g jodku 3-metylotio-9-nitro -1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolininiowego-(S). 7-, 8- i 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S) wytworzono następującym sposobem:

Do roztworu 122 g 3-hydroksyulsfonylksymetylo-1,2,3, 4-czterowodorotiazoloizochinolininy-(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 a potem

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 0,3 n roztworu wodorotlenku sodu i mieszając dodano do otrzymanego roztworu 35 ml dwusiarczku węgla a potem kontynuowano mieszanie w temperaturze około 20°C w ciągu 17 godzin. Środowisko zobojętniono dodaniem 4 n kwasu solnego. Utworzony osad odsączono, przemyto obficie wodą następnie etanolem, osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem (0,1 mm Hg) i rozpuszczono w 3200 ml wrzącego toluenu. Osad odsączono na Célite a przesącz ochłodzono 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-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S) topniejącego w temperaturze 182°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -458 \pm 5^\circ \quad (c = 2, \text{ chloroform})$$

Przesącz toluenowy zateżono do sucha a pozostałość rozpuszczono w 600 ml wrzącego acetonitrylu. Osad odsączono na Célite a następnie przesącz ochłodzono. Uzyskane kryształy odsączono i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem (0,1 mm Hg) w temperaturze 60°C. Otrzymano 29 g mieszaniny 8-nitro- i 9-nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S). Dwa te produkty rozdzieliło 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 po 1000 ml eluatu. Frakcje od 6 do 15 połączono i odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z 150 ml anizolu a następnie z 150 acetonitrylu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (0,1 mm Hg) otrzymano 6,2 g -nitro-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolinotyonu-3-(S), topniejącego w temperaturze 203°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -654 \pm 7^\circ \quad (c = 1, \text{ chloroform})$$

Frakcje od 17 do 26 połączono i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg). Pozostałość przekrystalizowano z 170 ml anizolu 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] izochinolinotyonu-3-(S) topniejącego w temperaturze 220°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -338 \pm 3^\circ \quad (c = 0,5, \text{ chloroform})$$

Przykład VI. Do roztworu 18,2 g jodku 3-metylotio-1,5,10,10a-czterowodorotiazolo [3,4-b] izochinolininiowego-(S) w 500 ml pirydyny dodano 10,8 g 5-aminoizochinolininy. Po 5 godzinach w temperaturze około 20°C nastąpiło całkowite rozpuszczenie. Reakcję kontynuowano w ciągu 10 godzin. Roztwór zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (25 mm Hg) w temperaturze 60°C. Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie złożonej z 250 ml normalnego roztworu wodorotlenku sodu i 250 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną zdekantowano, przemyto dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osuszono nad siarczanem magnezu, przesączono, a następnie zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (50 mm Hg) w temperaturze 40°C. Do otrzymanej pozostałości dodano 150 ml izopropanolu, doprowadzono do wrzenia i przesączono na gorąco. Po ochłodzeniu do temperatury 5°C odsączono utworzone

kryształy i przemyto trzykrotnie porcjami po 10 ml izopropanolu. Po osuszeniu w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem (0,1 mm Hg) otrzymano 13,0 g 3-(5-izochinolilo-imino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(S) w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 164°C.

$[a]_D^{20} = -198 \pm 2,5^\circ$ ($c = 2$, chloroform)

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie VI ale wychodząc z 32,6 g jodku 3-metylotio-1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliniowego-(S) i z 21,6 g 5-aminoizochinoliny otrzymano 27,4 g 3-(5-izochinolilo-imino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) topniejącej w temperaturze 164°C po przekrystalizowaniu z acetonitrylu.

$[a]_D^{20} = +199 \pm 2,5^\circ$ ($c = 2$, chloroform)

Jodek 3-metylotio -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) wytworzono następująco:

30,0 g 1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinolotien-3-(R) rozpuszczono w mieszaninie 13 ml jodku metylu i 150 ml chlorku metylenu. Po 20 godzinach w temperaturze około 20°C odsączono utworzone kryształy, przemyto dwukrotnie za pomocą 50 ml eteru a następnie osuszono w temperaturze 20°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymano 38,5 g jodku 3-metylotio-1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) topniejącego w temperaturze 140–150°C z rozkładem.

1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinolotien-3-(R) otrzymano następująco:

Do roztworu 33,9 g 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) w 1000 ml 0,6 n roztworu wodorotlenku sodowego wdroplono przy silnym mieszaniu 14 g dwusiarczku węgla. Po upływie jednej godziny w temperaturze około 20°C utworzył się osad. Mieszanie kontynuowano przez 15 godzin, po czym mieszaninę zobojętniono dodaniem 4 n kwasu solnego. Utworzone kryształy odsączono, przemyto wodą a następnie etanolem. Otrzymano 30,0 g 1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinolotien-3-(R) w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 150°C, 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) w postaci białej krystalicznej substancji, topniejącej w temperaturze 318°C.

Roztwór 22,8 g 3-hydroksymetylo-1,2,3,4-izochinoliny-(R) w mieszaninie 7,9 ml kwasu siarkowego ($d = 1,83$) i 50 ml wody zatężono w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w ciągu jednej godziny a następnie w temperaturze 160°C w ciągu drugiej godziny. Pozostałość przekrystalizowano po ochłodzeniu. Otrzymano 33,9 g 3-hydroksysulfonyloksymetylo-1,2,3,4-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) w postaci białej krystalicznej substancji, topniejącej w temperaturze 318°C.

3-hydroksymetylo -1,2,3,4-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) wytworzono wychodząc z D-fenylalaniny metodą S. Yamady i T. Kuniedy, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967), opisanej w odniesieniu do L-fenylalaniny.

Przykład VIII. Postępując analogicznie, z odpowiednich substratów otrzymano 3-(3-pirydyloamino)-1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R) o temperaturze topnienia 112°C.

$[a]_D^{20} = +260 \pm 3^\circ$ ($c = 2$, etanol)

Przykład IX. Postępując analogicznie, wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 3-(3-pirydyloimino)-

-1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R, S) o temperaturze topnienia 110°C.

Przykład X. Postępując analogicznie, z odpowiednich substratów otrzymano 8-fluoro-3-(3-pirydyloimino)-1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R, S) o temperaturze topnienia 139°C.

Przykład XI. Postępując analogicznie, z odpowiednich substratów otrzymano 7,8-metylenodwuoksy-3-(3-pirydyloimino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(R, S) w postaci jasnożółtych kryształów, o temperaturze topnienia 201°C.

Przykład XII. Postępując analogicznie, z odpowiednich substratów otrzymano 7-chloro-3-(3-pirydyloimino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(S) o temperaturze topnienia 125°C.

$[a]_D^{20} = -273 \pm 3^\circ$ ($c = 1,1$, chloroform)

Przykład XIII. Postępując analogicznie, wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 7-fluoro-3-(3-pirydyloimino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(S) o temperaturze topnienia 99°C.

$[a]_D^{20} = -227 \pm 3^\circ$ ($c = 1$, metanol)

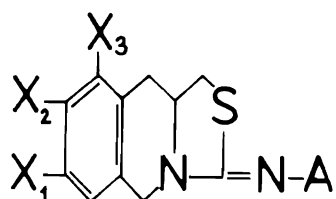
Przykład XIV. Postępując analogicznie, wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 7-cyano-3-(3-pirydyloimino) -1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny-(S) o temperaturze topnienia 172°C.

$[a]_D^{20} = -300 \pm 3^\circ$ ($c = 1$, chloroform)

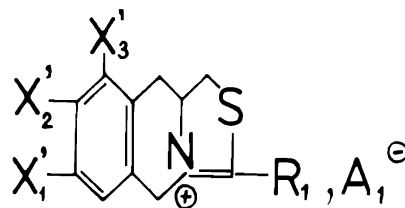
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnej 1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik 3-pirydylowy lub 4-pirydylowy i gdy A oznacza rodnik 3-pirydylowy, X₁ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę cyjano, X₂ oznacza atom wodoru lub atom fluoru, a X₃ oznacza atom wodoru lub grupę nitrową, co najmniej dwa z symboli X₁, X₂ i X₃ oznaczają atom wodoru lub X₁ i X₂ tworzą razem rodnik metylenodwuoksy a X₃ oznacza atom wodoru, zaś gdy A oznacza rodnik 4-pirydylowy każdy z podstawników oznacza atom wodoru, w postaciach (R) i (S) i ich mieszanin, jak również ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji aminowej o wzorze ogólnym H₂N-A, w którym A ma znaczenie podane powyżej z solą o wzorze ogólnym 2, w którym X₁, X₂ i X₃ mają znaczenie podane powyżej dla X₁, X₂ i X₃; R₁ oznacza atom chlorku, rodnik alkilowy, który w części alkilowej zawiera 1–4 atomów węgla lub benzylotio zaś A[⊖] oznacza anion, i ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól addycyjną z kwasem.

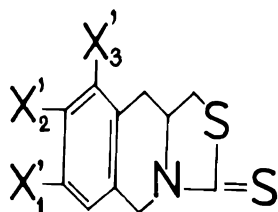
2. Sposób wytwarzania nowej pochodnej 1,5,10,10a-czterowodorotiazole [3,4-b] izochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę 5-izochinolilową a X₁, X₂ i X₃ oznaczają atomy wodoru, w postaciach (R) i (S) i ich mieszaninach, jak również ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 5-aminoizochinoliny z solą o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza atom chloru, grupę alkilową, która w części alkilowej zawiera 1–4 atomów węgla lub grupę benzylotio, A[⊖] oznacza anion, zaś X₁, X₂ i X₃ oznaczają atomy wodoru, po czym ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól addycyjną z kwasem.



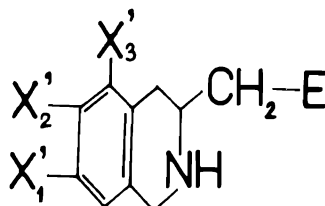
wzór 1



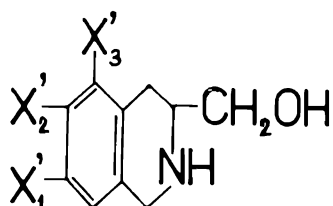
wzór 2



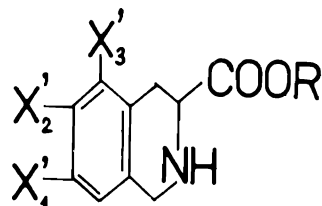
wzór 3



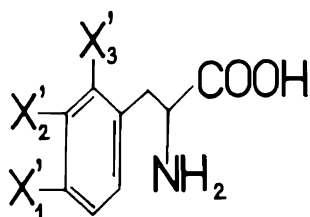
wzór 4



wzór 5



wzór 6



wzór 7