



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl. 3: C 07 D 279/06  
C 07 D 279/12



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

630 373

⑫① Gesuchsnummer: 7055/77

⑫② Anmeldungsdatum: 08.06.1977

⑫③ Priorität(en): 15.06.1976 US 696448

⑫④ Patent erteilt: 15.06.1982

⑫⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.06.1982

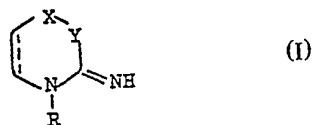
⑫⑦ Inhaber:  
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

⑫⑧ Erfinder:  
Clarence Stanley Rooney, Beaconsfield/Quebec  
(CA)  
Joshua Rokach, Laval/Quebec (CA)  
Edward Jethro Cragoe, jun., Lansdale/PA (US)

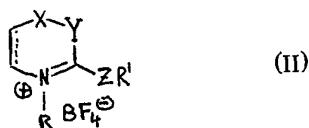
⑫⑨ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑫⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer Dihydro- und Tetrahydro-iminothiazine.

⑫⑤⑦ Es werden neue Dihydro- und Tetrahydro-iminothiazine der Formel



oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, worin die gestrichelte Linie Unsattheit oder Sättigung anzeigt, X-Y -CH<sub>2</sub>-S- oder -S-CH<sub>2</sub>- bedeutet und R C<sub>1-2</sub>-Alkyl ist mit der Massgabe, dass, wenn X-Y -CH<sub>2</sub>-S- in einem gesättigten Ring bedeutet, R für Methyl steht, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel

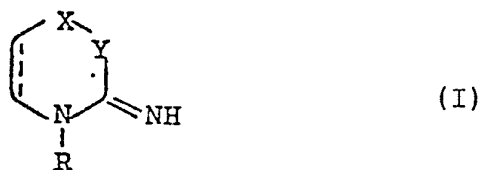


worin R' C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Z O oder S bedeuten, mit Ammoniak oder Ammoniumhydroxid behandelt.

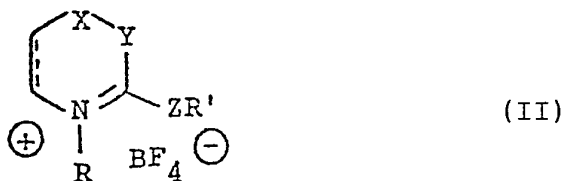
Die neuen Verbindungen können zur Behandlung von Geistes- und Gemütskrankheiten, z.B. Schizophrenie, verwendet werden.

## PATENTANSPRUCH

### Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, worin die gestrichelte Linie Unsättigung oder Sättigung anzeigt, X-Y-CH<sub>2</sub>-S oder -S-CH<sub>2</sub>- bedeutet und R C<sub>1-2</sub>-Alkyl ist mit der Massgabe, dass, wenn X-Y-CH<sub>2</sub>-S- in einem gesättigten Ring bedeutet, R für Methyl steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

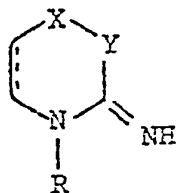


mit Ammoniak oder Ammoniumhydroxid behandelt, wobei die gestrichelte Linie, R und X-Y die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, R' C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet und Z für O oder S steht, mit der Massgabe, dass, wenn X-Y-CH<sub>2</sub>-S- und die gestrichelte Linie Sättigung bedeuten, R für Methyl steht und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Dihydro- und Tetrahydro-iminothiazine, die als Inhibitoren von Indolamin-N-methyl-Transferase in vivo verwendet werden können.

Die neuen Verbindungen sind wegen ihrer Fähigkeit, Indolamin-N-methyl-Transferase zu inhibieren, bei der Behandlung bestimmter Geistesverwirrungen bzw. Gemütskrankheiten beim Menschen, wie Schizophrenie, nützlich.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



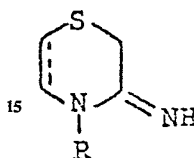
worin die gestrichelte Linie Unsättigung oder Sättigung anzeigt,  
X-Y-CH<sub>2</sub>-S- oder -S-CH<sub>2</sub>- bedeutet und  
R C<sub>1-2</sub>-Alkyl bedeutet,  
mit dem Proviso, dass, wenn X-Y-CH<sub>2</sub>-S- in einem gesättigten Ring bedeutet, R für Methyl steht.

N,N-Dimethylindolamine, wie Dimethylserotonin und Dimethyltryptamin, sind psychotomimetische Mittel, und es wird angenommen, dass sie von Individuen in überschüssigen Mengen gebildet werden, die an bestimmten Geistes- bzw. Gemütskrankheiten leiden, die üblicherweise als Schizophrenie bezeichnet werden. Indolamin-N-methyl-Transferase ist ein Enzym, das die Methylierungsstufe bei der Bio-

synthese dieser Verbindungen katalysiert. Es wird daher angenommen, dass Inhibitoren dieses Enzyms von therapeutischem Wert bei der Beeinflussung der Körperchemie von Patienten, die an Gemütskrankheiten, wie Schizophrenie, leiden, sind und einige Symptome dieser Krankheit beseitigen.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können in pharmazeutisch annehmbare Salze überführt werden.

Bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Strukturformel

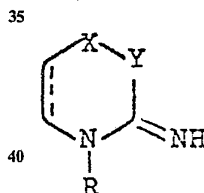


oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

20 Die genannten pharmazeutisch annehmbaren Salze sind  
Säureadditionssalze, die aus Mineral- oder organischen  
Säuren, die üblicherweise auf dem pharmazeutischen Gebiet  
verwendet werden, wie Bromwasserstoffsäure, Chlorwasser-  
stoffsäure, Fumarsäure, Äthandisulfonsäure o.ä., hergestellt  
25 werden können.

Die Verbindung, 3-äthyl-2-imino-tetrahydro-1,3-thiazin, die von den neuen Verbindungen ausgenommen ist, ist bekannt und wird in Annalen, 742, 74 (1970), beschrieben. Sie ist jedoch bei dem neuen Behandlungsverfahren aktiv und bildet einen Teil davon und kann in den neuen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein.

Bei dem neuen Behandlungsverfahren und bei den entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen können Verbindungen der Strukturformel



oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, worin die gestrichelte Linie Sättigung oder Unsättigung anzeigt, X-Y-CH<sub>2</sub>-S- oder -S-CH<sub>2</sub>- bedeutet und R C<sub>1-2</sub>-Alkyl bedeutet, verwendet werden.

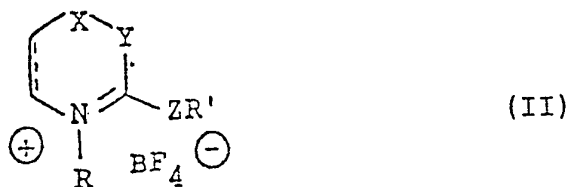
Bei dem neuen Behandlungsverfahren kann der Verabreichungsweg oral, rektal, intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal sein. Dosismengen von 0,10 bis 100 mg/kg/Tag und bevorzugt 1 bis 10 mg/kg/Tag an aktivem Bestandteil sind im allgemeinen geeignet, und es ist bevorzugt, dass sie in geteilten Dosisseinheiten, die ein- bis viermal täglich gegeben werden, verabreicht werden.

Die genaue Einheitsdosisform und die Dosismenge werden von der Fallgeschichte des zu behandelnden Individuums abhängen und dementsprechend von dem Arzt bzw. Therapeuten bestimmt werden.

Pharmazeutische Zubereitungen, die eine Verbindung enthalten, die bei dem neuen Behandlungsverfahren als aktiver Bestandteil wirksam ist, können in irgendeiner Form, geeigneterweise für die orale Verwendung, wie in Form von Tabletten, Pillen, Lutschbonbons, wässrigen oder öligen Suspensionen, dispergierbaren Pulvern oder Granulaten, Emulsionen, harten oder weichen Kapseln, Sirupen oder Eli-  
65 xieren, vorliegen. Für die intravenöse, die intramuskuläre und die intraperitoneale Verwendung können die pharmazeutischen Zubereitungen in irgendeiner anerkannten Form einer sterilen, injizierbaren Zubereitung, wie einer sterilen,

wässrigen oder öligen Lösung oder Suspension, vorliegen. Die Menge an aktivem Bestandteil, die in eine Einheitsdosis der oben beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen eingearbeitet wird, kann von 1 mg bis 500 mg betragen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit Ammoniak oder Ammoniumhydroxid behandelt, wobei die gestrichelte Linie, R und X-Y die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen, R' C<sub>1-3</sub>-Alkyl bedeutet und Z für O oder S steht, mit der Massgabe, dass, wenn X-Y-CH<sub>2</sub>-S- und die gestrichelte Linie Sättigung bedeuten, R für Methyl steht und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Ausgangsmaterialien für das neue erfindungsgemässe Verfahren und Verfahren zu ihrer Herstellung werden in den folgenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

##### 2-Imino-3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-hydrobromid

Eine Lösung aus 0,945 g 5,6-Dihydro-2-methylthio-4H-1,3-thiazin wird bei Zimmertemperatur in 10 ml Methylenchlorid gelöst, und 0,460 g Trimethyloxonium-fluorborat werden zugegeben. Nach 2 Stunden wird das Methylenchlorid zur Trockene abgedampft, und der Rückstand aus Methyl-5,6-dihydro-2-methylthio-4H-1,3-thiazinium-fluorborat wird in Äthanol gelöst. Ammoniak wird in die Lösung während einer halben Stunde eingeblasen, das Äthanol wird zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wird zwischen Chloroform und wässriger Natriumhydroxidlösung geteilt. Die Chloroformphase wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird in Isopropanol gelöst. Die Lösung wird mit wässriger Bromwasserstoffsäure angesäuert. Äther wird bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Das Gemisch wird in einer Kühlvorrichtung aufbewahrt, bis die Ausfällung beendet ist. Die Feststoffe werden gesammelt und getrocknet; man erhält 0,740 g 2-Imino-3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin-hydrobromid, Fp. 168 bis 171°C.

Unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens, aber unter Ersatz des darin verwendeten Trimethyloxonium-fluorborats durch eine äquimolare Menge an Triäthylloxonium-fluorborat, erhält man das Zwischenprodukt Äthyl-5,6-dihydro-2-methylthio-4H-1,3-thiazinium-fluorborat und 3-Äthyl-2-imino-tetrahydro-1,3-thiazin-hydrobromid, Fp. 194 bis 195°C.

#### Beispiel 2

##### 3-Imino-4-methyl-tetrahydro-1,4-thiazin-fumarat

Ein Gemisch aus 5 g Trimethyloxonium-fluorborat und 5 g 3-Äthoxy-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazin in 75 ml Methylenchlorid werden 3 h bei Zimmertemperatur nach geringem Erwärmen zur Auflösung gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand von Methyl-3-äthoxy-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazinium-fluorborat wird mit 50 ml konzentriertem Ammoniumhydroxid behandelt und eingedampft; man erhält ein schweres Öl. Das Öl wird in 50 ml 0,5 M Chlorwasserstoffsäure gelöst, gut mit Chloroform gewaschen und mit Natriumcarbonat und dann mit 20%iger Natriumhydroxidlösung stark basisch gemacht. Das Gemisch wird gut mit Chloroform extrahiert, und die ver-

einigten Extrakte werden eingedampft; man erhält 1,5 g Öl. Das Öl (1,2 g) wird in Isopropanol gelöst und mit 1,1 g Fumarsäure behandelt; man erhält 1,1 g kristallines 3-Imino-4-methyl-tetrahydro-1,4-thiazin-fumarat, Fp. 111 bis 113°C.

- 5 Arbeitet man nach dem Verfahren von Beispiel 2, verwendet jedoch anstelle des darin verwendeten Trimethyloxonium-fluorborats eine äquimolare Menge an Triäthylloxonium-fluorborat, so erhält man das Zwischenprodukt Äthyl-3-äthoxy-5,6-dihydro-2H-1,4-thiazinium-fluorborat und  
10 4-Äthyl-3-iminotetrahydro-1,4-thiazin-fumarat.

#### Beispiel 3

##### 2,3-Dihydro-3-imino-4-methyl-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid

- 15 Stufe A: Herstellung von N-Methyl-thioglykolsäure-amid  
Methylamin wird durch 30 ml Methylthioglykolat während 2,5 h geblasen, wobei die Temperatur so kontrolliert wird, dass sie bei oder unter Zimmertemperatur liegt; die  
20 flüchtigen Materialien werden im Hochvakuum entfernt. Man erhält öliges N-Methylthioglykolsäure-amid.

##### Stufe B: Herstellung von N-Methyl-5,5-diäthoxy-3-thiapentansäure-amid

- 25 Ein Gemisch aus 9,4 g Bromdiäthylacetal, 5 g N-Methylthioglykolsäure-amid, 1,9 g Natriumhydroxid, 100 mg Kaliumjodid und 50 ml Methanol wird 12 h am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird zu einem Öl eingedampft, und der  
30 Rückstand wird fast vollständig in Chloroform gelöst und filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wird an Silikagel unter Eluierung mit Äthylacetat chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden  
vereinigt und zur Trockene eingedampft; man erhält 6 g  
öliges N-Methyl-5,5-diäthoxy-3-thiapentansäure-amid.

##### Stufe C: Herstellung von 2,3-Dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-thiazin

- Das Produkt von Stufe B wird bei 88 bis 100°C und einem  
40 Druck von 3 mmHg über einige Tropfen 85%iger Phosphorsäure destilliert; man erhält 2,6 g 2,3-Dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-thiazin.

##### Stufe D: Herstellung von 2,3-Dihydro-4-methyl-3-thio-2H-1,4-thiazin

- 45 Ein Gemisch aus 1 g 2,3-Dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-thiazin, 0,8 g Phosphorpentasulfid und 15 ml Tetrahydrofuran wird 10 Min. am Rückfluss erhitzt. Weitere 0,2 g Phosphorpentasulfid werden zugegeben, und dann wird eine weitere Stunde am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt und filtriert. Der Filterkuchen wird gut mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschlösungen werden zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird gut mit  
50 heissem Benzol extrahiert, und das in Benzol lösliche Material wird an Silikagel unter Eluierung mit Benzol chromatographiert; man erhält 0,945 g 2,3-Dihydro-4-methyl-3-thio-2H-1,4-thiazin.

##### Stufe E: Herstellung von 2,3-Dihydro-3-imino-4-methyl-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid

- 60 Ein Gemisch aus 0,8 g Thiazin-thion von Stufe D, 0,82 g Trimethyloxonium-fluorborat und 5 ml Methylenchlorid wird 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand aus Methyl-3-methylthio-2H-thiazinium-fluorborat wird in 10 ml Äthanol  
65 suspendiert. Ammoniak wird während mehrerer Minuten in die Lösung geblasen. Das Gemisch wird zur Trockene eingedampft, und der Rückstand wird in 10%iger Essigsäure gelöst, mit 3 Vol. Chloroform gewaschen und mit 20%iger

Natriumhydroxidlösung stark basisch gemacht. Die basische Lösung wird mit 3 Vol. Chloroform extrahiert, sie werden vereinigt, getrocknet und eingedampft; man erhält 560 ml Öl. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelt. Der Niederschlag wird gesammelt, mit Äther gesammelt und getrocknet; man erhält 500 mg 2,3-Dihydro-3-imino-4-methyl-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid, Fp. 235°C (zers.) nach Dunkelfärbung bei 180°C.

Arbeitet man nach dem Verfahren von Beispiel 3, verwendet jedoch anstelle des darin in Stufe A verwendeten Methylamins eine äquimolekulare Menge Äthylamin und führt die Stufen B bis E durch, so erhält man 2,3-Dihydro-4-äthyl-3-imino-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid.

#### Anwendungsbeispiel

##### Pharmazeutische Zubereitungen

Eine typische Tablette, die 5 mg 2-Imino-3-methyltetrahydro-1,3-thiazin-hydrobromid pro Tablette enthält, wird hergestellt, indem man zusammen mit dem aktiven Bestandteil Calciumphosphat, Lactose und Stärke in den in der folgenden Tabelle aufgeführten Mengen vermischt. Nachdem

diese Bestandteile gut vermischt wurden, wird das trockene Gemisch weitere 3 Min. vermischt. Das Gemisch wird dann zu Tabletten, die je etwa 129 mg wiegen, verpresst. Ähnlich werden Tabletten hergestellt, die 3-Äthyl-2-imino-tetrahydro-1,3-thiazin-hydrobromid, 3-Imino-4-methyl-tetrahydro-1,4-thiazin-fumarat, 4-Äthyl-3-imino-tetrahydro-1,4-thiazin-fumarat, 2,3-Dihydro-3-imino-4-methyl-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid, 2,3-Dihydro-4-äthyl-3-imino-2H-1,4-thiazin-hydrochlorid, 2,3-Dihydro-2-imino-3-methyl-6H-1,3-thiazin-hydrochlorid und 2,3-Dihydro-3-äthyl-2-imino-6H-1,3-thiazin-hydrochlorid enthalten.

#### Tablettenrezeptur

15	Bestandteil	mg/Tablette
	aktiver Bestandteil	20
	Calciumphosphat	52
	Lactose	45
20	Stärke	10
	Magnesiumstearat	1