

436317



P.- 59.933

5/624
Rehecha I

C07D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

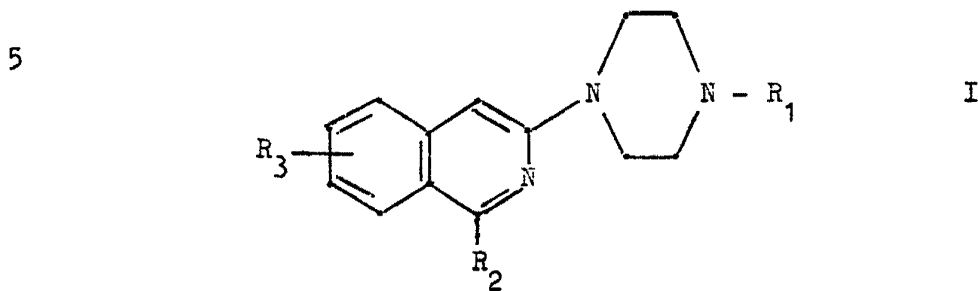
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
ISOQUINOLEINAS "
(Clase Internacional C07D)

18.6.75

- 1 -



Objeto de la presente solicitud son nuevos compuestos de la fórmula general I,



10 en la que

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, un radical alcanóilo con 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcóxicarbonilo, pudiendo contener el radical alcoxi 1 a 3 átomos de carbono, R_2 significa un radical morfolino, tiomorfolino o 1-óxidotiomorfolino, y

15 R_3 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi o nitro, sus sales por adición de ácido fisiológicamente tolerables con ácidos
20 inorgánicos y orgánicos, así como un procedimiento para su preparación.

Los nuevos compuestos de la anterior fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; junto a un escaso efecto circulatorio, en especial un
25 efecto inhibitor sobre la aglomeración y adhesividad

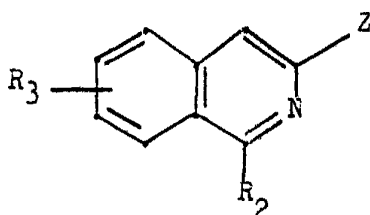


de los trombocitos así como un efecto prolongador del tiempo de hemorragia, y se pueden preparar por el siguiente procedimiento:

Reacción de un compuesto de la fórmula general

5

II,



II

10

en la que R_2 y R_3 son como se han definido al principio y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, con una piperazina de la fórmula general III,

15



III

20

en la que R_1 es como se ha definido al principio.

La reacción se realice a temperaturas entre 100 y 250°C, eventualmente en presencia de un agente fijador de ácidos, convenientemente en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, tris-dimetileamida de ácido fosfórico, difeniléter, dioxano, glicoldimetiléter o un ex-

25



ceso de un compuesto de la anterior fórmula general III, y eventualmente en un recipiente de presión (autoclave); sin embargo, la reacción puede ser llevada a cabo también sin disolvente. Como agentes fijadores de ácidos entran en consideración bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio o butilato terciario de potasio, y bases orgánicas terciarias, tales como trietilamina o piridina; las últimas pueden servir también como disolvente.

En la reacción puede ser ventajoso además que un grupo imino en un compuesto de la fórmula general III sea protegido durante la reacción por un grupo protector habitual, por ejemplo por un radical acilo, tal como los radicales carboetoxi, formilo, acetilo, carbamóilo, benzoílo o toluensulfonilo. Si se desea, este radical protector puede ser separado a continuación, por ejemplo por hidrólisis en presencia de un ácido o de una base, pero de preferencia en presencia de una base, tal como hidróxido de potasio, y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

Si según el procedimiento de la presente solicitud se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, aquél puede ser transformado mediante alcoholación o acilación en un compuesto correspondiente de la fórmula general I,



y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un radical acilo, aquél puede ser transformado mediante hidrólisis en un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, y/o si se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo nitro, aquél puede ser transformado mediante reducción en un compuesto amínico correspondiente, que a su vez puede ser transformado en un compuesto correspondiente de la fórmula general I a través de una sal de diazonio correspondiente.

Si así se desea, los compuestos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos han resultado ser adecuados para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como materiales de partida, son descritos en los ejemplos:

Como ya se menciona al principio, los nuevos compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; junto a un efecto circulatorio excesivo, en especial un efecto inhibitor muy fuerte sobre



la aglomeración y la adhesividad de los trombocitos y un efecto prolongador del tiempo de hemorragia.

Como ejemplo fueron investigados los compuestos

- 5 A = 1-tiomorfolino-3-piperazino-isoquinoleína,
B = 1-(1-óxidotiomorfolino)-3-piperazino-isoquinoleína,
C = 1-morfolino-3-(4-metilpiperazino)-isoquinoleína,
D = 1-(1-óxidotiomorfolino)-3-piperazino-5-metil-isoquinoleína,
10 E = 1-(1-óxidotiomorfolino)-3-piperazino-5-cloro-isoquinoleína y
F = 1-(1-óxidotiomorfolino)-3-piperazino-5-metoxi-isoquinoleína

en cuanto a sus efectos biológicos:

- 15 1.) Determinación del efecto inhibitor sobre la adhesividad de los trombocitos, según Morris:

Para la determinación del efecto inhibitor de la sustancia a investigar sobre la adhesividad de los trombocitos, se pipetea en pequeños tubitos de ensayo, cada vez, 1 ml de citrato-sangre humana y la sustancia a ensayar en diferentes concentraciones finales. Los tubitos son incubados durante 10 minutos a 37° C. A la mitad de los tubitos se añade después, en cada uno 1 g de perlas o glóbulos de vidrio (Glass Beads for gaschro-

20
25

matography de la firma EDH, Poole, Gran Bretaña). A
continuación los tubitos cerrados son fijados sobre
un disco que gira alrededor de un eje horizontal y son
movidos durante el tiempo de 1 minuto. Con ello se es-
5 tablece un buen contacto de las perlas de vidrio con
la sangre. Acto seguido se deja en reposo la sangre
en los mismos tubitos durante otra hora a la tempera-
tura ambiente, realizándose una sedimentación satisfac-
toria de los eritrocitos. Del plasma que sobrenada se
10 toman después 0,01 ml, se diluyen a 1 : 8000 con solu-
ción Celloskop y se recuentan las plaquetas en el Ce-
lloskop:

15	Compuesto	Concentración moles/litro	Inhibición en %
	A	3×10^{-5}	18 %
	B	3×10^{-5}	33 %
	C	5×10^{-5}	50 %
20	D	10^{-4}	86 %
	E	10^{-4}	92 %
	F	10^{-4}	70 %



2.) Determinación de la aglomeración de los trombocitos según Born y Cross (véase J. Physiol. 170, 397 (1964)):

5 La aglomeración de los trombocitos fué medida en plasma rico en plaquetas, de personas sanas sometidas a experimentación.

a) Provoceación de la aglomeración con adenosín-difosfato:

10 En este caso se midió fotométricamente y se registró el curso de la disminución de la densidad óptica después de adición de adenosín-difosfato (ADP). Del ángulo de inclinación de la curva de densidad se dedujo la velocidad de aglomeración (V_{max}). El punto
15 de la curva, en el que se presentó la máxima permeabilidad a la luz sirvió para el calculo de la "densidad óptica" (D. O.).

20 Las dosis de ADP se escogieron lo más pequeñas posible, pero tales que resultara una aglomeración irreversible. Antes de la adición de ADP, el plasma fué incubado en cada caso durante 10 minutos a 37° C, con diferentes cantidades de la sustancia a investigar.

25 Se calculó la cantidad de sustancia (DE_{50}) que reducía en un 50 % la máxima permeabilidad a la



luz en el plasma rico en plaquetas, después de adición de ADP.

Compuesto	DE ₅₀
B	3×10^{-5} moles/litro

b) Provocación de la aglomeración con colágeno:

Técnicamente se procedió como en el caso a). Para la provocación de la aglomeración se utilizó colágeno comercial de la firma Hormonchemie München, que contiene 1 mg de fibrillas de colágeno por mililitro. Para una provocación máxima de la aglomeración se añaden aproximadamente 0,01 ml de esta solución de colágeno a 1 ml de plasma rico en plaquetas. Antes de la adición, el plasma fué incubado en cada caso durante 10 minutos a 37° C con diferentes cantidades de la sustancia a investigar:



Compuesto	Concentración	% de inhibición de	
		Vmax	D.O.
A	10^{-4} moles/litro	100	100
	10^{-5} moles/litro	51	62
B	$3 \cdot 10^{-5}$ moles/litro	96	96
	10^{-5} moles/litro	75	80
D	$3 \cdot 10^{-5}$ moles/litro	100	100
E	10^{-5} moles/litro	100	100
F	10^{-5} moles/litro	100	100

3.) Determinación de la prolongación del tiempo de hemorragia

Para la determinación del tiempo de hemorragia, las sustancias a investigar fueron aplicadas a ratones despiertos en una dosis de 10 mg/kg por vía oral. Después de 1 o 3 horas se corta de la punta de la cola de cada animal aproximadamente 0,5 mm y la sangre que sale se absorbe cuidadosamente con un papel de filtro, a intervalos de 30 segundos. El número de las gotas de sangre así obtenidas da una medida del tiempo de hemorragia, con 5 animales por experiencia. Los datos numé-



ricos significan % de prolongación frente al grupo testigo.

Tiempo de medición	Prolongación del tiempo de hemorragia en % para					
	A	B	C	D	E	F
1 hora	90	83	85	78	146	117
3 horas	-	16	-	-	-	-

4.) Toxicidad aguda:

La toxicidad aguda de la sustancia a investigar se determinó en ratones blancos (tiempo de observación: 14 días) después de la administración por vía intravenosa o por vía oral. La DL_{50} (dosis letal 50) fué calculada a partir del porcentaje de animales que murieron dentro del tiempo de observación después de diferentes dosis (véase Finney y otros en Probit Analysis, 3ª edición, Cambridge 1971):

- 1 JUL 1974

Sustancia	Toxicidad
B: DL ₅₀ :	940,0 mg/kg por vía oral
B: DL ₅₀ :	123,0 mg/kg por vía intravenosa
C	>250 mg/kg por vía oral: 2 animales muertos de 5
D	>250 mg/kg por vía oral: 0 animales muertos de 5
E	>250 mg/kg por vía oral: 0 animales muertos de 5

10

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales pueden ir también en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparación farmacéuticas habituales. La dosis individual para adultos es de 5 a 100 mg, de preferencia de 10 - 50 mg, y la dosis diaria es de 100 - 200 mg.

15

Los siguientes ejemplos deben ilustrar más detalladamente la invención:

20

Ejemplo A

1-tiomorfolino-3-cloro-isoquinoleína

19,8 g (0,1 moles) de 1,3-dicloro-isoquinoleína [preparada según S. Gabriel, Ber. Dtsch. chem. Ges. 19, 1655 (1886)] se hierven a reflujo durante 7 horas con 25,8 g (0,25 moles) de tiomorfolina en 100 ml de

25



dioxano seco. El clorhidrato de tiomorfolina precipitado se filtra con succión, el producto filtrado se concentra y se mezcla con agua. Se separa el producto de reacción por filtración con succión y se le recrystaliza, después del secado, en acetato de etilo.

Rendimiento 18,4 g (69,5 % de la teoría),
punto de fusión: 133° C.

De modo análogo se obtiene:

1-(1-óxidotiomorfolino)-3-cloro-isoquinoleína
Punto de fusión: 167 - 168° C (en acetato de etilo).

Ejemplo B

1-tiomorfolino-3-cloro-5-metil-isoquinoleína

23,3 g (0,11 moles) de 1,3-dicloro-5-metil-isoquinoleína (preparada según G. Simchen y otros, Chem. Ber. 102, 3666 (1969), punto de fusión: 120° C) se hierven a reflujo durante 4 horas con 28,3 g (0,275 moles) de tiomorfolina en 110 ml de dioxano seco. Se concentra por evaporación, se reparte el residuo entre tolueno y agua, la fase en tolueno se seca y se concentra por evaporación. El residuo se recrystaliza en 100 ml de acetato de etilo.

Rendimiento: 22,7 g (72 % de la teoría), punto de fusión: 134 - 136° C.

De modo análogo se obtienen:

- 1 JUL 1975

1-morfolino-3-cloro-isoquinoleína

Punto de fusión: 95 - 96° C (en metanol)

1-tiomorfolino-3,5-dicloro-isoquinoleína

Punto de fusión: 141 - 143° C (en acetato de etilo)

5 1-tiomorfolino-3,7-dicloro-isoquinoleína

Punto de fusión: 124 - 126° C (en n-propanol)

1-tiomorfolino-3-cloro-5-flúor-isoquinoleína

Punto de fusión: 166 - 168° C (en acetato de etilo)

1-tiomorfolino-3-cloro-5-metoxi-isoquinoleína

10 Punto de fusión: 163 - 165° C (en acetato de etilo)

1-tiomorfolino-3-cloro-5-nitro-isoquinoleína

Punto de fusión: 163 - 165° C (en acetato de etilo) (a partir de 1,3-dicloro-5-nitro-isoquinoleína, preparada según M. D. Nair y S. R. Mehta, Indian J. Chem. 5, 403 (1967), punto de fusión: 176 - 177° C).

15

Ejemplo 1

1-tiomorfolino-3-piperazino-isoquinoleína

32,8 g (0,124 moles) de 1-tiomorfolino-3-cloro-isoquinoleína y 69 g (0,8 moles) de piperazina anhidra se calientan en 170 ml de difeniléter durante 16 horas a 220° C y durante 44 horas a 170° C, con agitación. Después del enfriamiento se diluye con benceno y la mayor parte de la piperazina se elimina por lavados repetidos con agua. A continuación se extrae con ácido clor-

20

25

hídrico 2 N, se lava la fase ácida con acetato de etilo, se ajusta a reacción fuertemente alcalina con lejía de sosa, y se extrae el producto de reacción con cloroformo. Después de lavado, secado y concentración por evaporación, el residuo (41,4 g) se disuelve en 150 ml de metanol y, después de adición de 15 g de ácido maleico en 50 ml de metanol, se precipita como maleato. El maleato bruto se recristaliza en 1 litro de metanol hirviente.

10 Rendimiento: 22,5 g (42,2 % de la teoría),
 punto de fusión: 182 - 183° C (con descomposición).

$C_{21}H_{26}N_4O_4S$ (430,53)
 Calculado: C 58,58 H 6,08 N 13,01 S 7,45
 Encontrado: 58,90 6,30 12,82 7,32

15 Punto de fusión del clorhidrato: 245 - 247° C (en agua)

$C_{17}H_{23}ClN_4S$ (350,93)
 Calculado: C 58,18 H 6,61 N 15,96 Cl 10,11 S 9,14
 Encontrado: 58,30 6,63 16,10 10,20 9,19

20 Punto de fusión de la base libre: 146 - 147° C (en metanol/agua)

$C_{17}H_{22}N_4S$ (314,44)
 Calculado: C 64,93 H 7,05 N 17,82 S 10,20
 Encontrado: 65,10 7,06 17,50 10,10



Ejemplo 2

1-(1-óxidotiormorfolino)-3-piperazino-isoquinoleína

5 Preparada de modo análogo al del ejemplo 1 a partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-cloro-isoquinoleína y piperazina en difeniléter a 180°C.

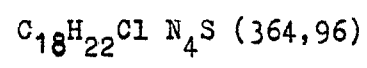
Punto de fusión del maleato: 193 - 195°C (con descomposición).

10 Ejemplo 3

1-tiormorfolino-3-piperazino-5-metil-isoquinoleína

15 22,3 g (0,08 moles) de 1-tiormorfolino-3-cloro-5-metil-isoquinoleína y 34,4 g (0,4 moles) de piperazina anhídrida en 80 ml de difeniléter se calientan durante 28 horas a 190°C. A continuación el difeniléter y la piperazina en exceso se separan en su mayor parte por destilación en vacío. El residuo se mezcla con agua y con 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. El monoclóridato precipita en forma difícilmente soluble; se filtra con
20 succión, se lava y se seca.

Rendimiento: 29 g (99% de la teoría),
punto de fusión: 289 - 291°C (en agua)



25



Calculado: C 59,26 H 6,90 N 15,35 Cl 9,71 S 8,78
Encontrado: 59,10 7,15 15,40 9,80 8,86

Máximos de UV a

5 370 nm ($\log \xi$ = 3,6)
300 nm ($\log \xi$ = 4,24)
240 nm ($\log \xi$ = 4,4)

Ejemplo 4

1-morfolino-3-piperazino-isoquinoleína

10

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-morfolino-3-cloro-isoquinoleína, por calentamiento con piperazina.

Punto de fusión del clorhidrato: 245 - 247°C (en agua),

15

Rendimiento: 26 % de la teoría)

$C_{17}H_{23}ClN_4O$ (334,86)

Calculado: C 60,99 H 6,92 N 16,73 Cl 10,59

Encontrado: 60,70 7,01 16,80 10,70

Ejemplo 5

20

1-morfolino-3-N-metilpiperazino-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-morfolino-3-cloro-isoquinoleína por calentamiento en N-metil-piperazina a 200°C.

25



Punto de fusión: 130 - 131°C (en ciclohexano)

Rendimiento: 41% de la teoría

$C_{18}H_{24}N_4O$ (312,42)

5 Calculado: C 69,20 H 7,74 N 17,96

Encontrado: 69,40 8,00 17,80

Ejemplo 6

1-tiomorfolino-3-piperazino-5-cloro-isoquinoleína

10 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-tiomorfolino-3,5-dicloro-isoquinoleína y piperazina, por calentamiento en difeniléter a 200°C.

Punto de fusión del clorhidrato: 273 - 275°C (en agua)

Rendimiento: 97% de la teoría.

15 $C_{17}H_{22}ClN_4S$ (385,38)

Calculado: C 52,97 H 5,76 N 14,54 Cl 18,41 S 8,32

Encontrado: 53,20 5,69 14,26 18,25 8,38

Ejemplo 7

20

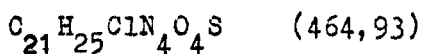
1-tiomorfolino-3-piperazino-7-cloro-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-tiomorfolino-3,7-dicloro-isoquinoleína y piperazina, por calentamiento en difeniléter a 200°C.

25 Punto de fusión del maleato: 188 - 190°C (en etanol)



Rendimiento: 85% de la teoría.



Calculado: C 54,26 H 5,42 N 12,06 Cl 7,63 S 6,86

Encontrado: 54,60 5,58 12,32 7,81 7,06

5

Ejemplo 8

1-tiomorfolino-3-piperazino-5-flúor-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-tiomorfolino-3-cloro-5-flúor-isoquinoleína, por calentamiento durante 30 horas con piperazina en difeniléter a 200°C.

10

Punto de fusión: 213 - 215°C (en isopropanol)

rendimiento: 90% de la teoría.

15

Ejemplo 9

1-tiomorfolino-3-piperazino-5-metoxi-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-tiomorfolino-3-cloro-5-metoxi-isoquinoleína por calentamiento durante 50 horas con piperazina a 190°C en difeniléter.

20

Punto de fusión del hemisulfato: 282 - 284°C (con descomposición) (en agua).

Rendimiento: 41% de la teoría.

25

18.6.75

-1 JUL 1975

$C_{18}H_{24}N_4OS \cdot 1/2 H_2SO_4$ (393,53)

Calculado: C 54,94 H 6,40 N 14,24

Encontrado: 54,80 6,33 14,05

5 Ejemplo 10

1-tiomorfolino-3-piperazino-5-nitro-isoquinoleína

Preparado de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-tiomorfolino-3-cloro-5-nitro-isoquinoleína por calentamiento durante 5 horas con piperazina en dioxano a 100°C.

Punto de fusión del clorhidrato: 245 - 247°C (en agua)

Rendimiento: 53% de la teoría.

$C_{17}H_{22}ClN_5O_2S$ (395,93)

15 Calculado: C 51,57 H 5,60 N 17,69 Cl 8,90 S 8,10

Encontrado: 51,00 5,60 17,20 8,20 8,26

Ejemplo 11

20 1-tiomorfolino-3-N-acetilpiperazino-5-nitro-isoquinoleína

A una solución de 82,5 g (0,229 moles) de 1-tiomorfolino-3-piperazino-5-nitro-isoquinoleína en 750 ml de glicoldimetiléter se añaden, con enfriamiento a 20°C, 35,7 g (0,35 moles) de anhídrido de ácido acético y a continuación 18,2 g (0,23 moles) de piridina. Se continúa

agitando durante una hora a temperatura ambiente, y se concentra por evaporación en vacío, el residuo se digiere con agua y se le recristaliza en n-propanol.

Punto de fusión: 187 - 189°C

5 Rendimiento: 86% de la teoría.

Máximos de UV (en etanol) a

240 nm (log ϵ = 4,29)

290 nm (log ϵ = 4,21)

Inflexión 340 nm (log ϵ = 3,9).

10

Ejemplo 12

1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-acetilpiperazino-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 11 a partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-piperazino-isoquinoleína y anhídrido de ácido acético.

15

Punto de fusión: 135 - 137°C (en benceno)

Rendimiento: 22% de la teoría.

Ejemplo 13

20

1-morfolino-3-N-formilpiperazino-isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a partir de 1-morfolino-3-cloro-isoquinoleína por calentamiento con formilpiperazina.

25

Punto de fusión: 121 - 122°C (en tetracloruro de carbono/



ciclohexano).

Rendimiento: 32% de la teoría.

Ejemplo 14

5 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-acetilpiperazino-5-metil-iso-
quinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a par-
tir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-cloro-5-metil-isoquinoleí-
10 na por calentamiento con N-acetilpiperazina.

Punto de fusión: 201 - 202°C (en isopropanol).

Rendimiento: 65% de la teoría.

Ejemplo 15

15 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-carboetoxi-piperazino-5-metil-
isoquinoleína

Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a
partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-cloro-5-metil-isoqui-
20 noleína por calentamiento con N-carboetoxi-piperazina.

Punto de fusión: 227 - 229°C (en n-propanol)

Rendimiento: 40% de la teoría.

Ejemplo 16

25 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-metilpiperazino-5-metil-iso-



quinoleína

5 0,70 g (2 milimoles) de 1-(1-óxidotiormorfolino)-
3-piperazino-5-metil-isoquinoleína, 0,18 g (4 milimoles)
de ácido fórmico y 0,17 g de formalina al 40 por ciento
(2,2 milimoles) se hierven durante 2 horas en 10 ml de
dioxano. A continuación la carga de reacción se concentra
por evaporación en vacío, el residuo se ajusta a reacción
alcalina, y el producto de reacción se aísla por extrac-
10 ción con acetato de etilo. Después de la concentración
por evaporación, el residuo se recristaliza en 5 ml de
benceno.

Punto de fusión: 180 - 182°C

Rendimiento: 0,20 g (36% de la teoría).

15 Ejemplo 17

1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-metilpiperazino-5-metil-iso-
quinoleína

20 Preparada de modo análogo al del ejemplo 3 a
partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-cloro-5-metil-isoqui-
noleína por calentamiento con N-metilpiperazina.

Punto de fusión: 181 - 183°C

Ejemplo 18

25 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-piperazino-5-metil-isoquinoleína


-1 JUL 1975

5 1,0 g (2,6 milimoles) de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-N-acetilpiperazino-5-metil-isoquinoleína y 500 mg de hidróxido de potasio finamente pulverizado se hierven durante 3 horas en isopropanol. Se concentra por evaporación y el residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica, después de lavado y secado, se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza en isopropanol.

Rendimiento: 600 mg (67% de la teoría)

10 Punto de fusión: 200 - 202°C.

Ejemplo 19

1-(1-óxidotiormorfolino)-3-piperazino-5-metil-isoquinoleína

15 Preparada análogamente al ejemplo 1 a partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-cloro-5-metil-isoquinoleína y piperazina.

Punto de fusión: 200 - 202°C (en isopropanol)

Ejemplo 20

20 1-(1-óxidotiormorfolino)-3-piperazino-5-cloro-isoquinoleína

Preparada análogamente al ejemplo 1 a partir de 1-(1-óxidotiormorfolino)-3,5-dicloro-isoquinoleína y piperazina.

25 Punto de fusión: 216 - 218°C (en n-propanol)

- 1 18.6.75

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 25 de Abril de 1974, bajo el número P 24 20 012.2 y el 31 de Enero de 1975, bajo el número P 25 03 961.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

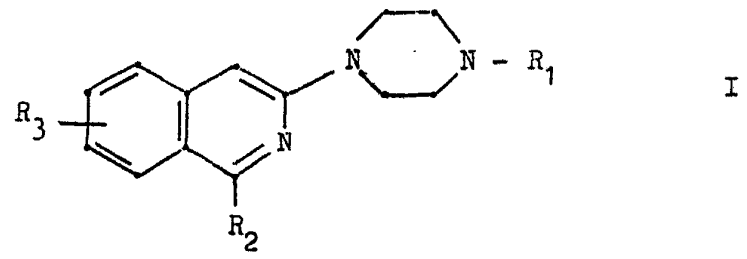
REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas isoquinoleínas de la fórmula general I,

20



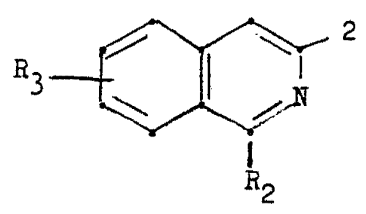
25

18.6.75
10

10 JUL 1975

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, un radical alcanóilo con 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi-carbonilo, pudiendo contener el radical alcoxi 1 a 3 átomos de carbono; R_2 significa un radical morfolino, tio-morfolino, o 1-óxidotiormorfolino; y R_3 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, metoxi o nitro, así como sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

15

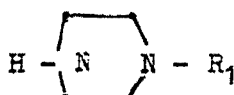


II

en la que R_2 y R_3 son como se han definido al principio y Z representa un grupo sobrante activo, tal como un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, se hace reaccionar con una piperazina de la fórmula general III

20

18.6.75



III

5

en la que R_1 es como se ha definido al principio, y a continuación, en el caso de que un grupo imino del compuesto de la fórmula general III esté protegido durante la reacción por un radical protector, se separa éste, y, si así se desea, en el caso de que según el procedimiento se haya obtenido un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, aquél se alcoholiza o se acila posteriormente, y/o en el caso de que se haya obtenido un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un radical acilo, aquél se transforma por hidrólisis en un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, y/o en el caso de que se haya obtenido un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un grupo nitro, aquél se transforma por reducción en un compuesto amínico correspondiente, que a su vez puede ser transformado en un compuesto de la fórmula general I correspondiente a través de una sal de diazonio correspondiente, y/o un compuesto de la fórmula general I obtenido, si así se desea,

25

18.6.75



se transforma en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica terciaria.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 250°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas isoquinoleínas.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -1 JUL. 1975

P.A.

Arte
SECRETARÍA DE ESTADO
DE ECONOMÍA

18.6.75
MTR.