



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	452987	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	4-11-76	976

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
75.24523	6 de Agosto de 1975	Francia
76.14935	18 de Mayo de 1976	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA TETRA HIDRO-1,5,10,10a TIAZOL[3,4-b]ISOQUINOLEINA.

71 SOLICITANTE (S)
RHONE-POULENC INDUSTRIES.

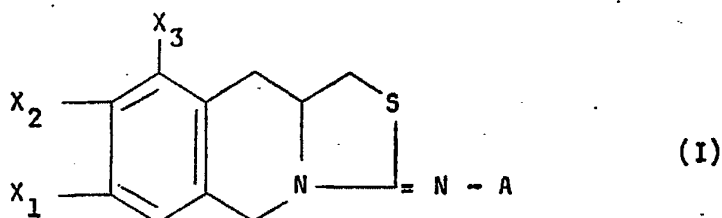
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

72 INVENTOR (ES)
Daniel FARGE, Ing.; Alain JOSSIN, Ing.; Gérard PONSINET, Ing. y Daniel REISDORF, Ing.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Jaime Gómez-Acebo y Madet.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína, de fórmula general:



5 y sus sales. En la fórmula general (I), el símbolo A representa un radical heterocíclico mononitrogenado seleccionado entre piridil-3, piridil-4 e isoquinolil-5 y

10 - cuando A representa un radical piridil-3, el símbolo X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o de halógeno, o un radical ciano, el símbolo X_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor y el símbolo X_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, al menos dos de los símbolos X_1 , X_2 y X_3 representando átomos de hidrógeno, o bien los símbolos X_1 y X_2 forman juntos un radical metilenodioxo y X_3 representa un átomo de hidrógeno,

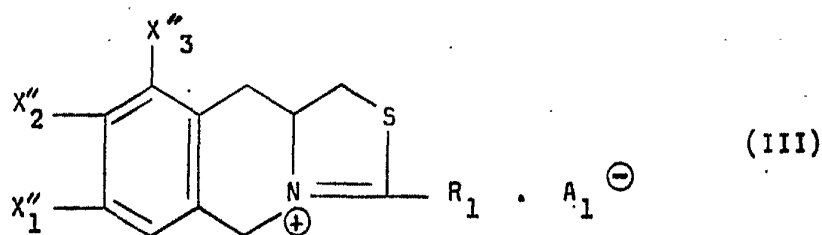
15 - cuando A representa un radical piridil-4 o isoquinolil-5, los símbolos X_1 , X_2 y X_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno,

20 La presente invención se refiere a formas (R) y (S) de los productos de fórmula general (I) así como sus mezclas.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



en la cual A se define como anteriormente sobre una sal de fórmula general:



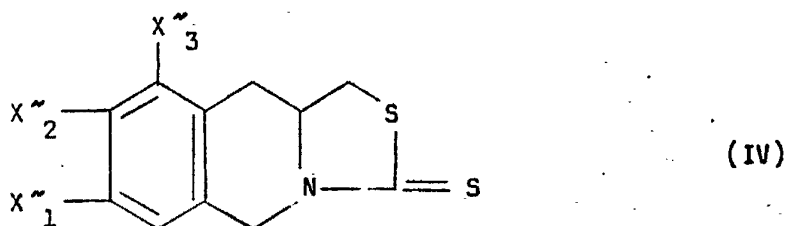
5 en la cual X''_1 , X''_2 y X''_3 representan los sustituyentes X_1 , X_2 y X_3 que se citan anteriormente, R_1 representa un átomo de cloro o un radical alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o benciltio y A_1^- representa un anión.

10 O bien R_1 representa un átomo de cloro y A_1^- representa un ión cloruro; o bien R_1 representa un radical alquiltio (con preferencia el radical metiltio) o benciltio y A_1^- representa un anión tal como un ión yoduro, sulfato, tetrafluorborato o fluorsulfonato.

15 Cuando R_1 representa un átomo de cloro y A_1^- representa un ión cloruro, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo en presencia de un agente alcalino de condensación tal como trimetilamina, a una temperatura próxima a los 20° C.

20 Cuando R_1 representa un radical alquiltio o benciltio y A_1^- representa un ión yoduro, sulfato, tetrafluorborato o fluorsulfonato, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como piridina a una temperatura próxima a los 20° C.

La sal de fórmula general (III) en la cual R_1 representa un átomo de cloro y A_1^- representa un ión cloruro puede obtenerse por acción de un agente de cloruración tal como fosgeno, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo sobre una tetrahidro-1,5,10,10a triazol[3,4-b]isoleína tiona-3 de fórmula general:



en la cual X_1 , X_2 y X_3 se definen como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos tales como la mezcla tolueno-tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0 y 70° C.

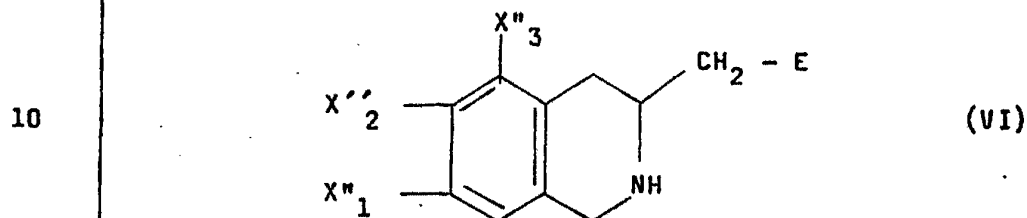
La sal de fórmula general (III) en la cual R_1 representa un radical alquiltio o benciltio y A_1^- representa un ión yoduro, sulfato, tetrafluorborato o fluorsulfonato puede obtenerse por acción de un éster reactivo de fórmula general:



en la cual R'_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo y A_1 representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de yodo o un radical alcoxisulfonilo xi, o por acción de tetrafluorborato de trietiloxonio o fluorsulfonato de metilo sobre el producto de fórmula general (IV).

Generalmente la reacción se efectúa en presencia o no de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno a una temperatura próxima a los 20° C.

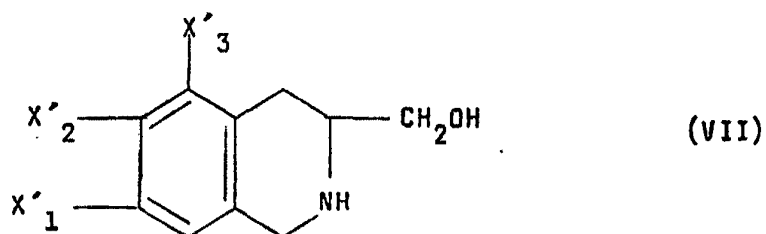
5 El derivado de la iazolisoquinoleína de fórmula general (IV) en la cual X''_1 , X''_2 y X''_3 se definen como anteriormente (con excepción de X''_1 que representa un radical ciano) puede obtenerse por acción del sulfuro de carbono en medio básico sobre una tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general:



en la cual X''_1 , X''_2 y X''_3 se definen como anteriormente y E representa un átomo de halógeno o un radical hidroxisulfoniloxi.

Se opera generalmente en presencia de sosa o de potasa a una temperatura próxima a los 20° C.

15 Los productos de fórmula general (VI) pueden obtenerse por acción de un ácido mineral sobre un producto de fórmula general:



en la cual X'_1 , X'_2 y X'_3 se definen como X''_1 , X''_2 y X''_3 respectivamente.

5 Cuando se desea obtener el producto de fórmula general (VI) en la cual E representa un radical hidroxisulfoniloxi, se opera generalmente por acción de ácido sulfúrico en medio acuoso a una temperatura próxima a los 100° C., o en un disolvente orgánico (tal como la dimetilformamida) en presencia de dicitclohexilcarbodiimida a una temperatura próxima a los 20° C.

10 Cuando se desea obtener el producto de fórmula general (VI) en la cual E representa un átomo de bromo, se opera generalmente por acción de una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48 % a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, y se aísla el producto en forma de bromhidrato.

15 Cuando se desea obtener el producto de fórmula general (VI) en la cual E representa un átomo de cloro, la reacción se efectúa generalmente por acción de cloruro de tionilo en un disolvente orgánico tal como cloroformo saturado en gas clorhídrico y se opera a temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, y después se aísla el producto obtenido en estado de clorhidrato.

20 Los productos de fórmulas generales (IV) ó (VI) para los cuales el símbolo X''_3 representa un radical nitro pueden igualmente obtenerse por nitración de un producto de fórmula general (IV) ó (VI) en el cual X''_3 representa un átomo de hidrógeno.

25 Generalmente la nitración se efectúa por ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura próxima a -20° C. o por fluorborato de nitronio en acetonitrilo a una temperatura próxima a 20° C., o por nitrato sódico en ácido trifluoracético a una temperatura próxima a 20° C., y después separación even-

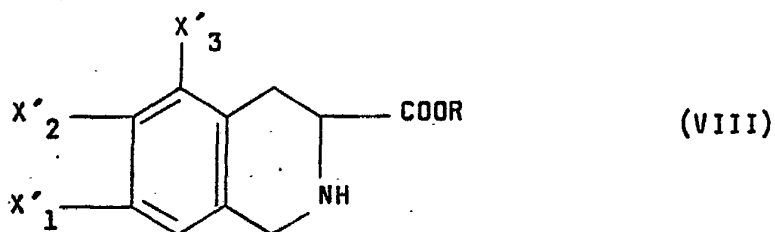
30

tual de los isómeros obtenidos.

El producto de fórmula general (IV) en la cual X''_1 representa el radical ciano y X''_2 y X''_3 se definen como anteriormente, puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general (IV) en la cual X''_1 representa un radical nitro, por cualquier método que permita transformar un radical nitro en un radical ciano, por intermedio del derivado aminado correspondiente.

El producto de fórmula general (IV) en el cual X''_1 representa un radical nitro puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general (IV) en la cual X''_1 representa un átomo de hidrógeno, según el método anteriormente descrito para la obtención de productos de fórmula general (IV) en la cual X''_3 representa un radical nitro.

La hidroximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (VII) puede obtenerse por reducción de una tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general:



en la cual X'_1 , X'_2 y X'_3 se definen como anteriormente o una de sus sales y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando R representa un átomo de hidrógeno, la reducción se efectúa con preferencia por hidruro doble de litio y de aluminio operando en tetrahidrofurano, a una temperatura en-

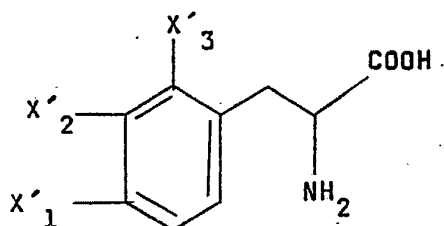
tre 20 y 70° C.

Cuando R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, la reducción se efectúa con preferencia por medio de un borohidruro alcalino, tal como borohidruro sódico, en un disolvente orgánico o en medio hidroorgánico, tal como la mezcla etanol - agua, y se opera a una temperatura comprendida entre 10° C. y la temperatura reflujo de la mezcla reaccional.

Cuando se desea obtener un producto de fórmula general (VII) en la cual X'_3 representa un radical nitro, es preferible utilizar el éster (R = alquilo) cuya reducción se efectúa en condiciones que no tocan el radical nitro.

La tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (VIII) en la cual R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono puede obtenerse por esterificación de una tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (VIII) para la cual R representa un átomo de hidrógeno, según los métodos conocidos para transformar un ácido en éster sin tocar el resto de la molécula.

La tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (VIII) para la cual R representa un átomo de hidrógeno, X'_1 y X'_2 se definen como anteriormente y X'_3 representa un átomo de hidrógeno puede obtenerse a partir de una fenilalanina de fórmula general:



(IX)

en la cual X'_1 , X'_2 y X'_3 se definen como anteriormente, por aplicación del método de A. Pictet et Th. Spengler, Chem. Ber., 44, 2030 (1911).

5 Cuando se utiliza una fenilalanina de fórmula general (IX) de forma L, el producto de fórmula general (I) se obtiene bajo forma (S).

Cuando se utiliza una fenilalanina de fórmula general (IX) de forma D, el producto de fórmula general (I) se obtiene bajo forma (R).

10 Cuando se utiliza una fenilalanina de fórmula general (IX) de forma D,L el producto de fórmula general (I) se obtiene bajo forma (R,S).

15 Los productos de fórmulas generales (VII) ó (VIII) para las cuales X'_3 representa un radical nitro pueden obtenerse por nitración de un producto de fórmula general (VII) ó (VIII) en la cual dicho radical es un átomo de hidrógeno.

20 Generalmente la nitración se efectúa por medio de una mezcla ácido nítrico - ácido sulfúrico a una temperatura próxima a los -20° C. o por una mezcla nitrato sódico - ácido trifluoracético a una temperatura próxima a 20° C., y después separación eventual de los isómeros obtenidos.

25 Los nuevos productos según la invención pueden eventualmente transformarse en sales de adición con los ácidos. Las sales de adición pueden obtenerse por acción del producto sobre ácidos, en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

30 Los nuevos productos de fórmula general (I) y/o

sus sales pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

Los nuevos productos según la invención y sus sales presentan propiedades farmacológicas notables. Son agentes analgésicos y antitérmicos particularmente interesantes. Presentan una actividad anti-inflamatoria poco marcada.

La actividad analgésica se manifiesta en la rata a dosis comprendidas entre 2 y 50 mg/kg por vía oral en la técnica de L. O. Randall et J. J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957), modificada por K. F. Swingle et coll., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 137, 536 (1971). La mayor parte de los productos se muestran igualmente activos en el ratón a dosis comprendidas entre 20 y 200 mg/kg por vía oral en la técnica de E. Siegmund, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).

La actividad antipirética se manifiesta en la rata a dosis comprendidas entre 5 y 50 mg/kg por vía oral en la técnica de J. J. Loux et coll., Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 (1972).

La actividad anti-inflamatoria se manifiesta en la rata en lo que respecta a la mayor parte de los productos, a dosis comprendidas entre 5 y 50 mg/kg por vía oral en la técnica de K. F. Benitz et L. M. Hall, Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185 (1963).

Por otra parte, los productos según la invención poseen una escasa toxicidad. Su dosis letal 50 % (DL₅₀) se halla comprendida entre 300 mg/kg y una dosis superior a 3000 mg/kg.

Para el empleo medicinal se hace uso del nuevo compuesto ya sea de base, o en estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas a las dosis de utilización.

De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual A representa un radical piridil-3, piridil-4 o isoquinolil-5 y X_1 , X_2 y X_3 representan un átomo de hidrógeno, bajo sus formas (R) y (S) y sus sales.

5 Los ejemplos siguientes facilitados a título no limitativo, muestran como puede ponerse en práctica la invención.

EJEMPLO 1

10 A una suspensión de 1,3 g. de cloruro de cloro-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleíno-(S) en 15 cm^3 de acetonitrilo, se agrega lentamente y con agitación una suspensión de 0,5 g. de amino-3 piridina en 10 cm^3 de acetonitrilo, y después gota a gota 2,9 cm^3 de tristilamina en 5 cm^3 de acetonitrilo. Se observa un ligero calentamiento de la mezcla reaccional, la disolución parcial de la suspensión, y luego la formación de un precipitado. Se agita 2 horas a una temperatura próxima a los 20° C., y después se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida (25 mm. de mercurio) a 50° C. Se disuelve el residuo en la mezcla constituida por 25 cm^3 de agua y 50 cm^3 de cloruro de metileno. La fase orgánica decantada es extraída con dos veces 30 cm^3 de ácido clorhídrico N. Se reúnen los extractos acuosos y después se alcalinizan por adición de una solución de sosa 10 N, y se extraen con dos veces 30 cm^3 de cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua y después se seca en sulfato magnésico. Tras filtración y concentración en seco bajo presión reducida (25 mm. de mercurio), se obtiene 8,5 g. de (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isocuinoleína-(S) que, tras recristalización en la mezcla benceno - óxido de isopropilo (1 - 3 en volumen), funde a 111°

15

20

25

C.

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

El cloruro de cloro-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínio-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

5

A una solución de 2,2 g. de tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínationa-3-(S) en 25 cm³ de tetrahidrofurano, se agrega gota a gota, al abrigo de la humedad, con agitación y a una temperatura próxima a los 20° C., 20 cm³ de una solución toluénica de fosgeno a 2 moles por litro. La mezcla se hace turbia tras 15 minutos; se agita durante 5 horas y luego se calienta a 50° C. durante 1 hora. Los disolventes son evaporados a presión reducida (25 mm. de mercurio) a 60° C. Se obtiene así 2,6 g. de cloruro de cloro-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínio-(S) en forma de un polvo cristalino blanco muy higroscópico.

15

La tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínationa-3-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

20

A una solución de 100 g. de hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) en 4000 cm³ de sosa 0,25 N, se agrega gota a gota a 20° C. y con fuerte agitación 40 g. de sulfuro de carbono. La reacción es exotérmica. Un sólido precipita, y después la mezcla reaccional se convierte en masa. Se prosigue la agitación durante 3 horas. Se neutraliza la mezcla reaccional por adición de ácido clorhídrico 4 N. Los cristales formados son separados por filtración, lavados abundantemente con agua y luego recristalizados en 3000 cm³ de etanol. Se obtienen así 77 g. de tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínationa-3-(S) en forma de finas agujas blancas

25

que funden a 150° C.

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

La hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

5 Una solución de 41 g. de hidroximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) en una mezcla de 13 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) y de 70 cm³ de agua es caldeada a 110° C. Se destila aproximadamente 50 cm³ de agua, y luego se concentra a presión reducida (20 mm. de mercurio) a 100° C. El residuo acei-
10 toso marrón es recuperado por una mezcla de 13 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) en 70 cm³ de agua; se destila de nuevo 50 cm³ de agua y después se concentra la mezcla como se describe anteriormente y luego se termina la concentración a 100° C. bajo
15 presión reducida (1 mm. de mercurio). El residuo, que cristaliza por enfriamiento, es recrystalizado en una mezcla de 140 cm³ de etanol y 60 cm³ de agua. Tras 15 horas de enfriamiento a 5° C. aproximadamente se separan los cristales aparecidos por fil-
20 tración y se lavan con 20 cm³ de una mezcla etanol - agua (3-1 en volumen), y después con dos veces 25 cm³ de etanol. Tras secado a 60° C. a presión reducida (1 mm. de mercurio), se obtienen 48 g. de hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) en forma de cristales blancos.

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

25 La hidroximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) puede prepararse según el método de S. Yamada et T. Kuniida, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967).

EJEMPLO 2

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 7,8 g. de cloruro de cloro-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleíno-(S) y de 3 g. de amino-4 piridina, se obtienen 2,5 g. de (piridil-4 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) que funde a 110 - 115° C. y que, tras recristalización en la mezcla tolueno - óxido de isopropilo, funde a 130° C.

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

EJEMPLO 3

A una solución de 15 g. de amino-3 piridina en 1 litro de piridina, se agrega por pequeñas porciones 36,3 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleíno-(S). La suspensión pesa progresivamente en solución. Tras 24 horas a una temperatura próxima a 20° C., se concentra en seco bajo presión reducida (25 mm. de mercurio). Se disuelve el residuo en una mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno, 200 cm³ de sosa 2 N y luego 200 cm³ de agua. Se decanta la fase orgánica, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra a presión reducida (30 mm. de mercurio) a 40° C.

Se recristaliza en 150 cm³ de acetonitrilo. Se obtienen así 22,4 g. de (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) en forma de cristales blancos que funden a 111° C.

$$[\alpha]_D^{20} = -258 \pm 3^{\circ} \quad (c = 2, \text{ etanol}).$$

El yoduro de metiltio-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

5 Se disuelven 38 g. de tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(S) en 500 cm³ de yoduro de metilo. Tras 15 horas a una temperatura próxima a los 20° C. se separan los cristales aparecidos por filtración, se lavan dos veces con 50 cm³ de éter, y luego se secan a 20° C. bajo presión reducida (1 mm. de mercurio). Se obtienen así 61,5 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(S) que funde a 140° C. - 150° C. con descomposición.

EJEMPLO 4

15 A una solución de 7,5 g. de amino-4 piridina en 300 cm³ de piridina, se agrega por pequeñas porciones 14,5 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(S). La suspensión pasa progresivamente en solución. Tras 24 horas a una temperatura próxima a los 20° C., se concentra en seco a presión reducida (25 mm. de mercurio). Se disuelve el residuo en una mezcla de 250 cm³ de cloruro de metileno y 200 cm³ de agua. Se decanta la fase orgánica, se seca en sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra aproximadamente a 100 cm³ bajo presión reducida.

25 Se vierte esta solución en una columna de 300 g. de gel de sílice (diámetro de la columna: 3 cm.), después se eluye por una solución de cloruro de metileno a 1 % de metanol recogiendo fracciones de elución de 500 cm³. Tras evaporación en seco de las fracciones 2 y 3, se obtiene 2,0 g. de tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(S).

Las fracciones 6 a 9 se reúnen y evaporan en seco. Se obtiene así 5,1 g. de (piridil-4 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) en forma de cristales blancos, que tras recristalización en la mezcla tolueno - óxido de isopropilo (1 - 3 en volumen) funden a 130° C.

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

EJEMPLO 5

A una solución de 3 g. de amino-3 piridina en 100 cm³ de piridina, se agrega 6 g. de yoduro de metiltio-3 nitro-9 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínico-(S). Tras 6 horas a una temperatura próxima a 20° C. se concentra en seco bajo presión reducida (25 mm. de mercurio). Se disuelve el residuo en una mezcla constituida por 300 cm³ de cloruro de metileno y 200 cm³ de agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con tres veces 200 cm³ de agua, se seca en sulfato magnésico, se filtra y luego se concentra seco. El residuo obtenido se recristaliza en 40 cm³ de acetonitrilo, se obtiene así 3,9 g. de nitro-9 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) en forma de cristales blancos que funden a 144° C.

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

El yoduro de metiltio-3 nitro-9 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínico-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

Se disuelve 40 g. de nitro-9 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínico-(S) en 100 cm³ de yoduro de

metilo. Tras 48 horas a una temperatura próxima a los 20° C., se separan los cristales aparecidos por filtración, se lavan dos veces con 30 cm³ de éter y después se secan a 28° C. bajo presión reducida (1 mm. de mercurio). Se obtienen así 6,0 g. de yoduro de metiltio-3 nitro-9 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleíno-(S).

Las nitro-7, -8 y -9 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleínotionas-3-(S) pueden prepararse de la forma siguiente:

A una solución de 122 g. de hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleína-(S) en 1000 cm³ de ácido trifluoracético, se agregan 85 g. de nitrato sódico anhidro finamente pulverizado. Se agita durante 5 días a una temperatura próxima a los 20° C. y después se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida (25 mm. de mercurio, y después 1 mm. de mercurio). Se lava el residuo con tres veces 200 cm³ de éter. El sólido amarillo claro obtenido es triturado y luego secado a 40° C. bajo presión reducida (1 mm. de mercurio).

Se disuelve el sólido obtenido en 5000 cm³ de sosa 0,3 N; con agitación se agrega a la solución obtenida 35 cm³ de sulfuro de carbono y se mantiene la agitación a una temperatura próxima a los 20° C. durante 17 horas. Se neutraliza el medio por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se separa el precipitado formado por filtración, se lava abundantemente con agua y después con etanol, se seca a presión reducida (0,1 mm. de mercurio) y luego se disuelve en 3200 cm³ de tolueno hirviendo. Se filtra el insoluble sobre Celite y se enfría el filtrado a 10° C. aproximadamente. Los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados con 100 cm³ de etanol, secados a 80° C. a presión reducida (0,1 mm. de mercurio) y recristalizados en

1000 cm³ de la mezcla acetonitrilo - etanol (1 - 1 en volumen). Se obtienen 45 g. de nitro-7 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleinaciona-3-(S) que funde a 182° C.

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

5 El filtrado toluénico se concentra en seco; el resíduo se disuelve en 500 cm³ de acetonitrilo hirviente. Se filtra en insoluble sobre Celite, y después se enfría el filtrado, Se separan los cristales aparecidos por filtración y se secan bajo presión reducida (0,1 mm. de mercurio) a 60° C. Se obtie-
 10 nen 29 g. de una mezcla de nitro-8 y de nitro-9 tetrahidro-1,5, 10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleinaciona-3-(S). Se separan los dos productos por cromatografía sobre 2,4 kg. de gel de sílice contenidos en una columna de 7 cm. de diámetro, eluyendo con la mezcla cloruro de metileno - ciclohexano (4 - 1 en volumen) y
 15 recogiendo fracciones de elución de 1000 cm³.

Las fracciones 6 a 15 son reunidos y evaporados en seco. Se recrystaliza el resíduo en 150 cm³ de anisol y después en 150 cm³ de acetonitrilo. Tras secado a 60° C. a presión reducida (0,1 mm. de mercurio), se obtiene 6,2 g. de nitro-9
 20 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleinaciona-3-(S) que funde a 203° C.

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

Las fracciones 17 a 26 son reunidas y evaporadas en seco bajo presión reducida (30 mm. de mercurio). El resíduo se recrystaliza en 170 cm³ de anisol y luego en 170 cm³ de ace-
 25 tonitrilo. Después de secado a 60° C. a presión reducida (0,1

mm. de mercurio), se obtienen 3,9 g. de nitro-8 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-3-(S) que funde a 228° C.

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

EJEMPLO 6

5 A una solución de 18,2 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) en 500 cm³ de piridina, se agrega 10,8 g. de amino-5 isoquinoleína. Tras cinco horas a una temperatura próxima a los 20° C., la disolución es total y se deja que siga la reacción durante 10 ho-
10 ras. Se concentra la solución en seco a presión reducida (25 mm. de mercurio) a 60° C. Se disuelve el residuo en una mezcla constituida por 250 cm³ de sosa normal y 250 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica es decantada, lavada con dos veces 100 cm³ de agua, secada en sulfato magnésico, filtrada y después
15 concentrada en seco a presión reducida (50 mm. de mercurio) a 40° C. Se agrega al residuo obtenido 150 cm³ de isopropanol; se lleva a ebullición y se filtra en caliente. Después de enfriados a 5° C., se separan los cristales formados por filtración y se lavan con tres veces 10 cm³ de isopropanol. Tras secado a 60° C.
20 a presión reducida (0,1 mm. de mercurio), se obtienen 13,0 g. de (isoquinolil-5 imino)-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) en forma de cristales blancos que funden a 164° C.

$$[\alpha]_D^{20} = -198 \pm 2,5^{\circ} \quad (c = 2, \text{ cloroformo}).$$

EJEMPLO 7

25 Operando como en el ejemplo 6, pero a partir de 32,6 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol-

[3,4-b]isoquinolefínio-(R) y de 21,6 g. de amino-5 isoquinolefína, se obtienen 27,4 g. de (isoquinolil-5 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefína-(R) que funde a 164º C. tras recristalización en acetonitrilo.

5
$$[\alpha]_D^{20} = +199 \pm 2,59 \quad (c = 2, \text{ cloroformo}).$$

El yoduro de metiltio-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(R) puede prepararse de la forma siguiente:

10 Se disuelven 30,0 g. de tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínietiona-3-(R) en una mezcla de 13 cm³ de yoduro de metilo y de 150 cm³ de cloruro de metileno. Tras 20 horas a una temperatura próxima a los 20º C., se separan los cristales formados por filtración, se lavan dos veces con 50 cm³ de éter, y luego se secan a 20º C. a presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtiene así 38,5 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínio-(R) que funde a 140 - 150º C. con descomposición.

La tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinolefínietiona-3-(R) puede prepararse de la forma siguiente:

20 A una solución de 33,9 g. de hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinolefína-(R) en 1000 cm³ de sosa 0,6 N, se agrega gota a gota y con fuerte agitación 14 g. de sulfuro de carbono. Tras una hora a una temperatura próxima a 20º C., aparece un precipitado, y se prosigue la agitación durante 15 horas.

25 Se neutraliza la mezcla por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se separan los cristales formados por filtración, se lavan con agua y después con etanol. Se obtiene así 30,0 g.

de tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-3-(R) en forma de cristales blancos que funden a 150° C.

La hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(R) puede prepararse de la forma siguiente:

Una solución de 22,8 g. de hidroximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(R) en una mezcla de 7,9 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) y de 50 cm³ de agua se concentra a 100° C. a presión reducida (20 mm. de mercurio) durante una hora, y después a 160° C. durante una hora. El residuo cristaliza por enfriamiento. Se obtiene así 33,9 g. de hidroxisulfoniloximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(R) en forma de una masa cristalina blanca que funde a 318° C.

La hidroximetil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína-(R) puede prepararse a partir de la D-fenilalanina según el método de S. Yamada et T. Kunieda, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967) descrito para la L-fenilalanina.

Operando de la misma manera, a partir de las materias primas convenientes, pueden prepararse los productos siguientes:

Ej. 8: (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(R) que funde a 112° C.

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

Ej. 9: (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(R,S) que funde a 110° C.

Ej. 10: fluor-8 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(R,S) que funde a 139° C.

Ej. 11: metilenodioxi-7,8 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(R,S) en forma de cristales amarillos pálido que funden a 201º C.

5 Ej. 12: cloro-7 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) que funde a 125º C.

$$[\alpha]_D^{20} = -273 \pm 3^\circ \quad (c = 1,1, \text{ cloroformo}).$$

Ej. 13: fluor-7 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) que funde a 99º C.

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

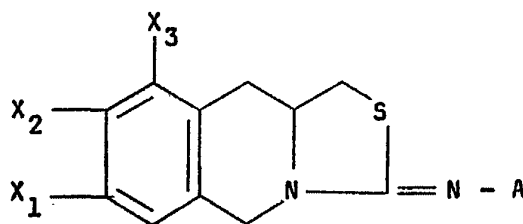
10 Ej. 14: ciano-7 (piridil-3 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína-(S) que funde a 172º C.

$$[\alpha]_D^{20} = -300 \pm 3^\circ \quad (c = 1, \text{ cloroformo}).$$

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

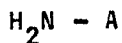
REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína, de fórmula general:

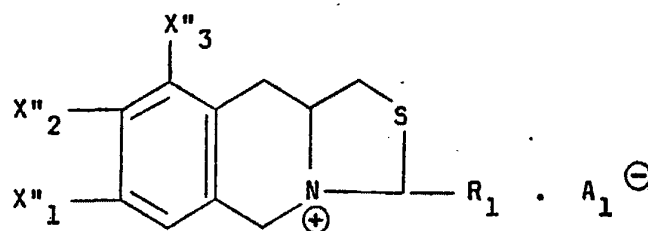


10 en la cual: A representa un radical heterocíclico mononitrogenado seleccionado entre los radicales piridil-3, piridil-4 e isoquinolil-5 y: cuando A representa un radical piridil-3, X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical ciano, X_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor y X_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, representando al menos dos de los símbolos X_1 , X_2 y X_3 un átomo de hidrógeno, o bien formando X_1 y X_2 juntos un radical metilendioxi y X_3 representa un átomo de hidrógeno; cuando A representa un radical

15 piridil-4 o isoquinolil-5, X_1 , X_2 y X_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno; bajo sus formas (R) y (S) y sus mezclas, así como sus sales de adición con los ácidos; caracterizado por que se hace actuar una amina de fórmula general:

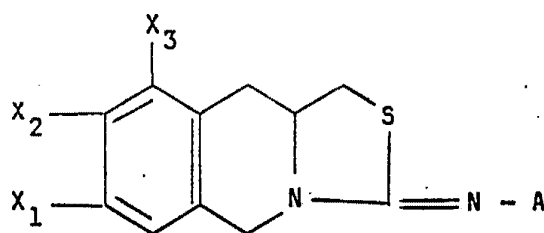


20 en la cual A se define como anteriormente, sobre una sal de fórmula general:



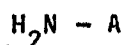
5 en la cual X''_1 , X''_2 y X''_3 representan los sustituyentes X_1 , X_2 y X_3 que se citan anteriormente, R_1 representa un átomo de cloro o un radical alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, o benciltio y A_1^- representa un anión; y después se transforma el producto obtenido, eventualmente, en una sal de adición con un ácido.

10 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de derivados de la tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína, de fórmula general:

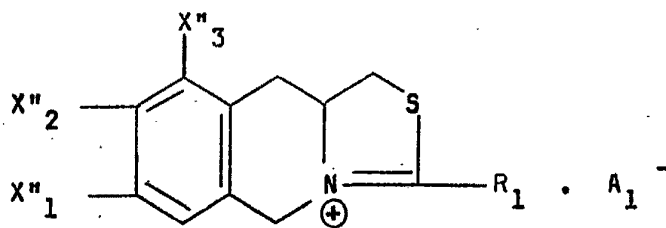


15 en la cual: A representa un radical heterocíclico mononitrogenado seleccionado entre los radicales piridil-3 y piridil-4 y: cuando A representa un radical piridil-3, X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical ciano, X_2 representa un átomo de hidrógeno o de fluor y X_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, representando al menos dos de los símbolos X_1 , X_2 y X_3 un átomo de hidrógeno, o bien formando X_1

5 y X_2 juntos un radical metilenodioxi y X_3 representa un átomo de hidrógeno; cuando A representa un radical piridil-4, X_1 , X_2 y X_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno; bajo sus formas (R) y (S) y sus mezclas, así como sus sales de adición con los ácidos; se hace actuar una amina de fórmula general:

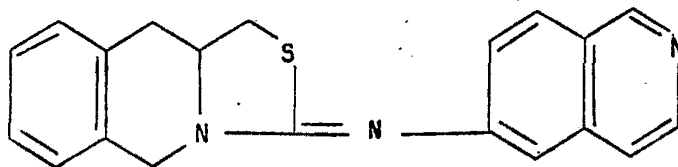


en la cual A se define como anteriormente, sobre una sal de fórmula general:

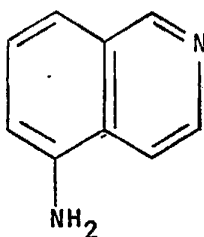


10 en la cual X''_1 , X''_2 y X''_3 representan los sustituyentes X_1 , X_2 y X_3 que se citan anteriormente, R_1 representa un átomo de cloro o un radical alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, o benciltio y A_1^- representa un anión; y después se transforma el producto obtenido, eventualmente, en una
 15 sal de adición con un ácido.

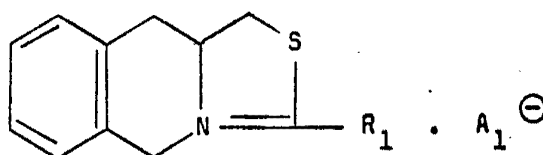
32.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque para la preparación del derivado de la tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína de fórmula:



bajo sus formas (R) y (S) y sus mezclas, así como sus sales de adición con los ácidos, se hace actuar la amina de fórmula:



5 sobre una sal de fórmula general:



10

en la cual R_1 representa un átomo de cloro o un radical alquilito cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilto y A_1^- representa un anión; y después se transforma el producto obtenido, eventualmente, en una sal de adición con un ácido.

48.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 4 NOV. 1976

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

CAMERON AGUIRRE Y MOUDET
Calle Ricardo L. Izquierdo, 10

