

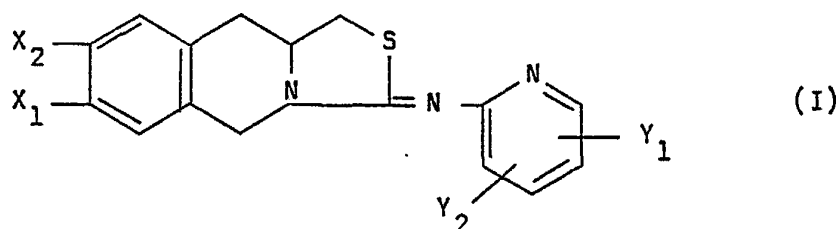


⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	②①	
	②② FECHA DE PRESENTACION	
		7-2-77

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:		
③① NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COXD//AGAK	
⑥④ TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRAHIDRO-1,5,10,10a- -TIAZOL[3,4-b]ISOQUINOLEINA.		
⑦① SOLICITANTE (S)		
RHONE-POULENC INDUSTRIES.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
22 Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.		
⑦② INVENTOR (ES)		
⑦③ TITULAN (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.		

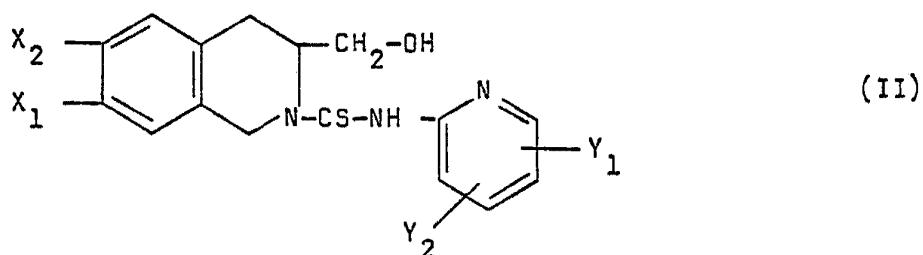
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de la tetrahydro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleína de fórmula general:



5 y sus sales, en cuya fórmula: X_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi; X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi, o bien X_1 y X_2 forman juntos un radical metilendioxi y los símbolos Y (respectivamente Y_1 e Y_2), idénticos o diferentes, son seleccionados entre los átomos
10 de hidrógeno o de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o hidroxí.

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

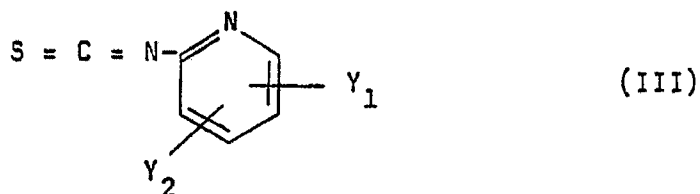
Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por ciclización de una tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general:



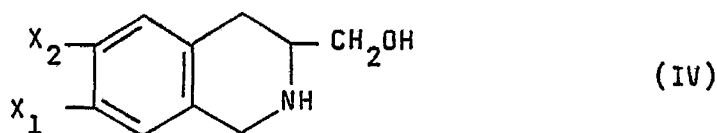
en la cual X_1 , X_2 , Y_1 e Y_2 se definen como anteriormente.

La reacción se efectúa generalmente por calentamiento en medio ácido. Es particularmente ventajoso operar a una temperatura comprendida entre 65 y 100° C. en un ácido mineral en solución acuosa, por ejemplo en ácido clorhídrico.

La tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (II) puede obtenerse por adición de un isotiocianato de fórmula general:



en la cual Y_1 e Y_2 se definen como anteriormente, sobre una hidroximetil-3 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general:



en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente.

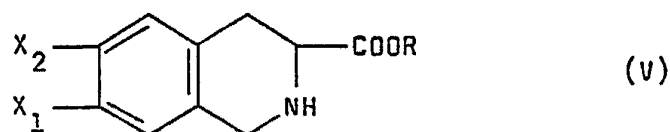
Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como un alcohol (por ejemplo etanol) a una temperatura comprendida entre 20 y 70° C.

El isotiocianato de fórmula general (III) en la cual Y_1 e Y_2 representan átomos de hidrógeno puede prepararse según el método descrito por A. FAIRFULL et D. PEAK, J. Chem. Soc., 798 (1955).

El isotiocianato de fórmula general (III) en la cual uno al menos de los símbolos Y es otro que un átomo de hidrógeno puede obtenerse por aplicación de los métodos descritos en las patentes británica 1.444.558 y americana 3.900.480.

5

El hidroximetil-3 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina de fórmula general (IV) puede obtenerse por reducción de una tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina de fórmula general:



10

en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o de una de sus sales.

15

Cuando R representa un átomo de hidrógeno, la reducción se efectúa con preferencia por hidruro doble de litio y de aluminio operando en el tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre 20 y 70° C.

20

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 el borohidruro de sodio, en un disolvente orgánico o en medio hidro-orgánico, tal como la mezcla etanol-agua, y se opera a una temperatura comprendida entre 10° C. y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

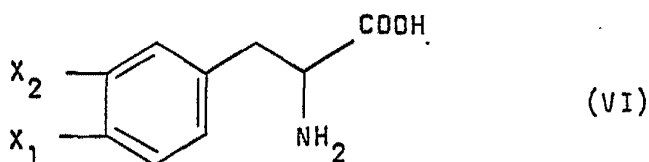
25

La tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina de fórmula general (V) para la cual R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono puede obtenerse por esterifica-

ción de una tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (V) 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.

5

La tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleína de fórmula general (V) en la cual R representa un átomo de hidrógeno y X_1 y X_2 se definen como anteriormente puede obtenerse a partir de una fenilalanina de fórmula general:



10

en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente, por aplicación del método de A. PICTET et Th. SPENGLER, Chem. Ber., 44, 2030 (1911).

15

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

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

20

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

25

Los nuevos productos según la invención pueden transformarse eventualmente en sales de adición con los ácidos. Las sales de adición pueden obtenerse por acción del producto sobre ácidos, en disolventes apropiados; como disolventes orgá-

nicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados; la sal formada precipita tras una concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

5 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 antiúlcera particularmente interesantes.

10

 Estos productos ejercen en la rata, por vía oral, una acción antagónica respecto de la secreción gástrica ácida estimulada por la histamina, a dosis comprendidas entre 10 y 50 mg/kg p.o.

15 Además, algunos de entre ellos se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 20 y 100 mg/kg por vía oral en úlceras gástricas inducidas experimentalmente, en la rata, según la técnica de ROSSI et coll., C. R. Soc. Biol., 150 2, 124 (1956).

20 Su toxicidad en el ratón es igual o superior a 100 mg/kg por vía oral y la mayor parte de ellos no presentan ningún signo de toxicidad en el ratón a la dosis de 900 mg/kg por vía oral.

 Para el empleo medicinal se hace uso de los nuevos compuestos bien sea en estado de base o bien en estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

25

 De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual Y_1 e Y_2 se seleccionan en el grupo que comprende los átomos de hidrógeno y los radicales metilo

30

en particular aquellos en los cuales los símbolos X_1 y X_2 y uno de los símbolos Y_1 e Y_2 representan átomos de hidrógeno. Son especialmente interesantes la (piridil-2 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleina-(S) y la (metil-6 piridil-2) imino-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleina-(S).

EJEMPLO 1

Se calienta a 100° C. durante una hora una solución de 29,5 g. de hidroximetil-3 N-(piridil-2) tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina carbotioamida-2-(S) en 350 cm³ de ácido clorhídrico 6N. Después de enfriada, se concentra la solución bajo presión reducida (25 mm. de mercurio) a 1/5 de su volumen, se alcaliniza por adición de 230 cm³ de una solución de sosa 10N, y después se extrae tres veces con 150 cm³ de cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos y después se secan en sulfato de magnesio. Tras filtración y concentración en seco del filtrado a presión reducida (25 mm. de mercurio), se obtienen 22 g. de un sólido de color crema. Este sólido se disuelve en 200 cm³ de isopropanol hirviendo; se agregan 2 g. de negro decolorante y se filtra. Después de enfriados, los cristales blancos aparecidos se separan por filtración y después se lavan con tres veces 10 cm³ de isopropanol frío. Se obtiene, tras desecación a 60° C. a presión reducida (1 mm. de mercurio), 11,9 g. de (piridil-2 imino)-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleina-(S) que funde a 125° C.

$$[\alpha]_D^{20} = -245 \pm 3^{\circ} \quad (c = 2, \text{cloroformo}).$$

La hidroximetil-3 N-(piridil-2) tetrahidro-1,2,3,

,4 isoquinoleinacarbotoamida-2-(S) puede prepararse de la forma siguiente:

A una solución de 16,3 g. de hidroximetil-3 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina-(S) en 300 cm³ de etanol, se agregan 13,6 g. de isotiocianato de piridilo-2 y se caldea la mezcla a reflujo durante una hora; la suspensión pasa progresivamente a solución, en tanto que la coloración de la solución evoluciona de naranja al amarillo. Se deja a continuación durante 15 horas a una temperatura próxima a los 20° C. y después se concentra la solución en seco a presión reducida (25 mm. de mercurio). Se obtienen 29,5 g. de hidroximetil-3 N-(piridil-2) tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina carbotoamida-2-(S) en forma de sólido amarillo claro.

La hidroximetil-3 tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina-(S) puede prepararse según el método de S. YAMADA et T. KUNIEDA, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967).

El isotiocianato de piridil-2, que existe en forma de dímero, puede prepararse según el método de A. FAIRFULL et D. PEAK; J. Chem. Soc., 798, 1955.

EJEMPLO 2

Operando de la misma manera, a partir de las materias primas convenientes, puede prepararse la $\left[\begin{array}{c} \text{metil-6 pi} \\ \text{ridil-2} \end{array} \right] \text{imino} \left[\begin{array}{c} \text{-3 tetrahydro-1,5,10,10a} \\ \text{tiazol} \end{array} \right] \left[\begin{array}{c} \text{-3,4-b} \\ \text{isoqui} \\ \text{noleina-(S)} \end{array} \right]$ en forma de cristales blancos que funden a 167° C.

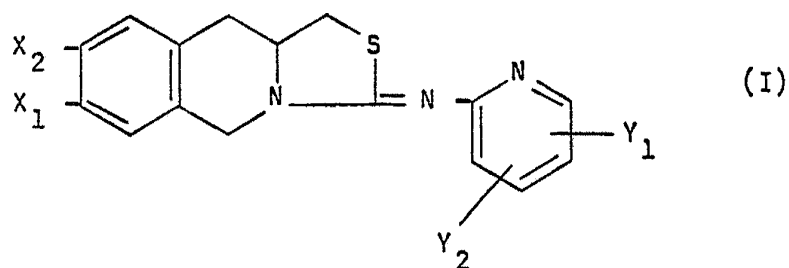
$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -254 \pm 2^\circ \quad (c = 2, \text{ cloroformo}).$$

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

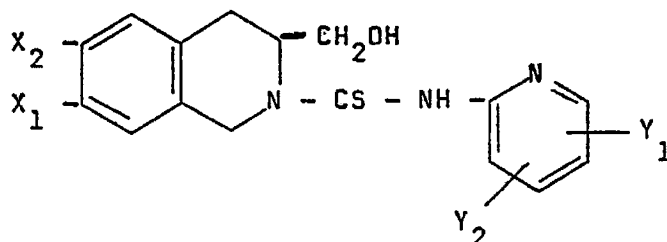
1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de tetrahidro-1,5,10,10a-tiazol[3,4-b]-isoquinoleína, de fórmula:



5 en la que X_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical metoxi; X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi, o bien X_1 y X_2 juntos forman un radical metilendioxi, y los símbolos Y_1 e Y_2 , iguales o diferentes, se escogen entre átomos de hidrógeno o de halógeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi donde la parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxilo, bajo sus formas (R) y (S) y sus mezclas y eventualmente sus sales de adición de ácidos; caracterizado porque se cicliza, en un medio ácido, una tetrahidro-1,2,3,4-isoquinoleína, de fórmula general:

10

15



en la que X_1 , X_2 , Y_1 e Y_2 representan lo indicado anteriormente, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

5 2ª.- Procedimiento de preparación de derivados de tetrahidro-1,5,10,10a-tiazol[3,4-b]isoquinoleína, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 31 MAYO 1977

10 RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. M. GÓMEZ AGEJO Y PARRA
Firmado: L. Guals Fernández

