

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

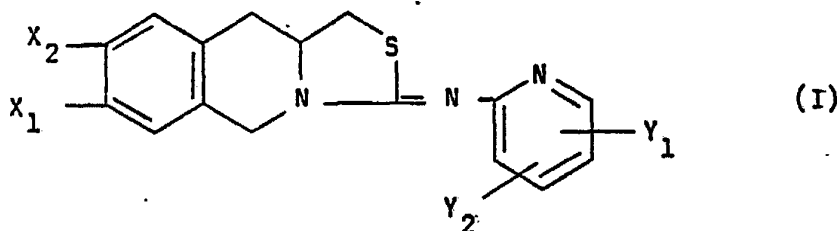


PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	459332	10	A1
30. ENE. 1978		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION 1/1		

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 32 FECHA 33 PAIS		
Int. Cl. ⁴ C07D513/04 // A61K31/425		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 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, PARIS 8ème, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.		

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



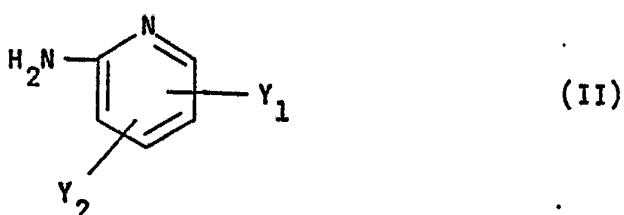
5 y sus sales, en cuya fórmula: X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi o ciano, X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi, o bien X_1 y X_2 forman juntos un radical metilendioxi y los símbolos Y (respectivamente Y_1 e Y_2), idénticos o diferentes, son seleccionados entre los átomos 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, hidroxilo, amino o diacetilamino, representando al menos un Y el radical diacetilamino.

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

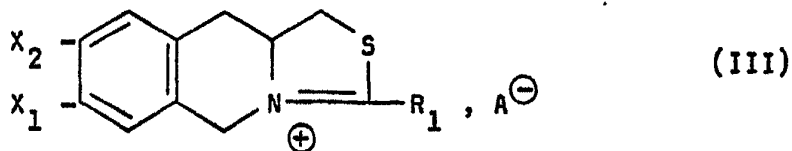
20 Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse por cualquier método conocido para pasar de un radical amino a un radical diacetilamino sin tocar el resto de la molécula, a partir del producto de fórmula general (I) en la cual uno al menos de los símbolos Y_1 e Y_2 representa el radical amino y los otros símbolos poseen las definiciones correspondientes.

Con preferencia se hace reaccionar el anhídrido acético y el producto aminado de fórmula general (I) a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

5 El producto de fórmula general (I) en la cual al menos un símbolo Y representa un radical amino puede obtenerse por acción de una aminopiridina de fórmula general:



en la cual Y_1 e Y_2 se definen como anteriormente sobre una sal de fórmula general:



10

en la cual X_1 y X_2 se definen como 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^- representa un anión.

15

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

20

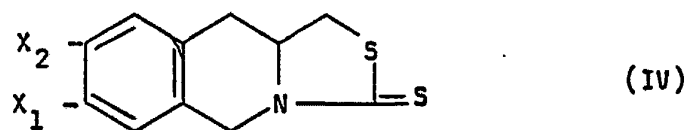
Cuando R_1 representa un átomo de cloro y A^- re-

presenta un ión cloruro, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo en presencia de un agente alcalino de condensación tal como trietilamina, a una temperatura próxima a los 20° C.

5 Cuando R_1 representa un radical alquiltio o benciltio y A^\ominus representa un ión yoduro, sulfato, tetrafluoroborato o fluorosulfonato, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como la piridina a una temperatura próxima a los 20° C.

10 La sal de fórmula general (III) en la cual R_1 representa un átomo de cloro y A^\ominus 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 tiazol[3,4-b]isquinoleína tiona-3 de fórmula general:

15



en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente.

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

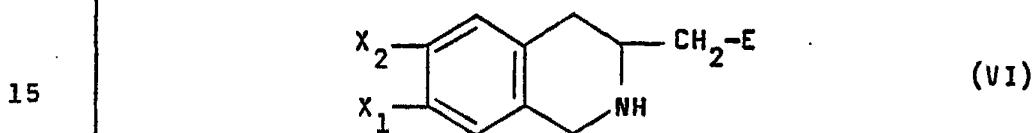
25 La sal de fórmula general (III) en la cual R_1 representa un radical alquiltio o benciltio y A^\ominus representa un ión yoduro, sulfato, tetrafluoroborato o fluorosulfonato puede obtenerse por acción de un éster reactivo de fórmula general:



5 en la cual R'_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o bencilo y A representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de yodo o un radical alcoxisulfonilo xi, o por acción de tetrafluoroborato de trietiloxonio o fluoro sulfonato de metilo sobre un 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.

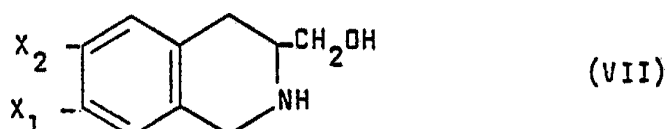
10 El derivado de la tiazoloisoquinoleina de fórmula general (IV) en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente (a excepción de X_1 que representa un radical ciano) puede obtenerse por acción del sulfuro de carbono en medio básico sobre una tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina de fórmula general:



en la cual X_1 y X_2 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.

20 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 y X_2 se definen como anteriormente, con excepción de que X_1 representa el radical ciano.

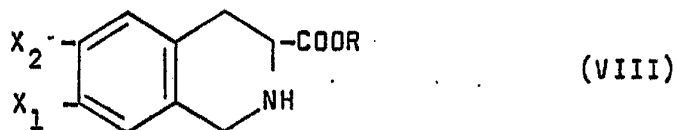
5 Cuando se quiere obtener el producto de fórmula general (VI) en la cual E representa un radical hidroxisulfoniloxi, se opera generalmente por acción del ácido sulfúrico en medio acuoso a una temperatura próxima a los 100° C., o en un disolvente orgánico (tal como la dimetilformamida) en presencia de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

10 Cuando se quiere 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 concentrado (al menos 40 % y con preferencia 48 % en peso) a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, y se

15 aisla el producto bajo forma de bromohidrato.

20 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 la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, y después se aisla el producto obtenido en estado de clorohidrato.

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



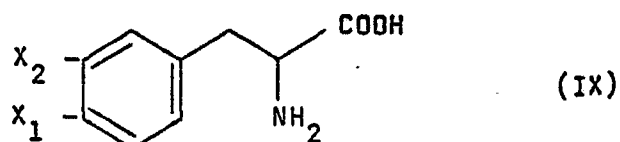
en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o de una de sus sales.

5 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.

10 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
15 de la mezcla reaccional.

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

La tetrahydro-1,2,3,4 isoquinoleina de fórmula general (VIII) 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:
25



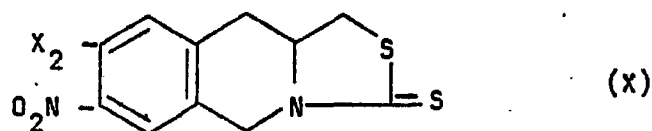
en la cual X_1 y X_2 se definen como anteriormente, por aplicación del método de A. PICTET et Th. SPENGLER, Chem. Ber., 44, 2030 (1911).

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

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

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 El producto de fórmula general (IV), en la cual X_1 representa el radical ciano y X_2 se define como anteriormente, puede obtenerse a partir de un producto de fórmula general:



20 en la cual X_2 se define como anteriormente, por cualquier método conocido para transformar un radical nitro en un radical ciano por intermedio del derivado aminado correspondiente.

El producto de fórmula general (X) en la cual X_2 se define como anteriormente puede obtenerse por nitración de

un producto de fórmula general (IV) en la cual X_1 representa un átomo de hidrógeno.

5 Generalmente la nitración se efectúa por el ácido nítrico en ácido sulfúrico a una temperatura próxima a -20° C. o por el fluoroborato de nitronio en acetonitrilo a una temperatura próxima a los 20° C., o por el nitrato de sodio en ácido trifluoroacético a una temperatura próxima a los 20° C., y después separación eventual de los isómeros obtenidos.

10 Los productos de fórmula general (II) en la cual Y_1 e Y_2 se definen como anteriormente pueden obtenerse según el método descrito en Heterocyclic compounds, Pyridine and derivatives 14 Suppl. Part 3 (1974).

15 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 orgánicos 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.

20 Los nuevos productos de fórmula general (I) y/o sus sales pueden eventualmente purificarse por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

25 Los nuevos productos según la invención y sus sales presentan propiedades farmacológicas notables. Son agentes antiúlcera particularmente interesantes.

30 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.

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).

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.

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 y diacetilamino, en particular la $\left[\begin{array}{c} \text{diacetilamino-6 piridil-2} \\ \text{imino} \end{array} \right] \text{-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol} \left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \\ \text{isoquinoleína} \end{array} \right] \text{(S)}$.

EJEMPLO

A una solución de 60 g. de diamino-2,6 piridina en 400 cm³ de piridina, se agrega por pequeñas porciones 20 g. de yoduro de metiltio-3 tetrahidro-1,5,10,10a tiazol $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \\ \text{isoquinoleínio} \end{array} \right] \text{(S)}$. La suspensión pasa rápidamente a solución. Después de 15 horas a una temperatura próxima a los 20° C., se concentra en seco la solución bajo presión reducida (25 g. de mercurio). El residuo es recogido por 500 cm³ de cloruro de metileno; el insoluble (47 g.) está constituido por diamino-2,6 piridina. La solución de cloruro de metileno es lavada tres ve-

ces con 100 cm³ de agua, secada en sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada en seco a presión reducida (20 mm. de mercurio). Se agrega al residuo obtenido 250 cm³ de una mezcla agua - etanol (4 - 1 en volumen); se lleva a ebullición. Después de enfriados a 5º C., se separan por filtración los cristales aparecidos y se lavan con 50 cm³ de etanol. Se obtiene así 11 g. de α -(amino-6 piridil-2) imino- β -3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol- β -3,4-b-isoquinoleina-(S) en forma de cristales blancos que funde a 128º C.

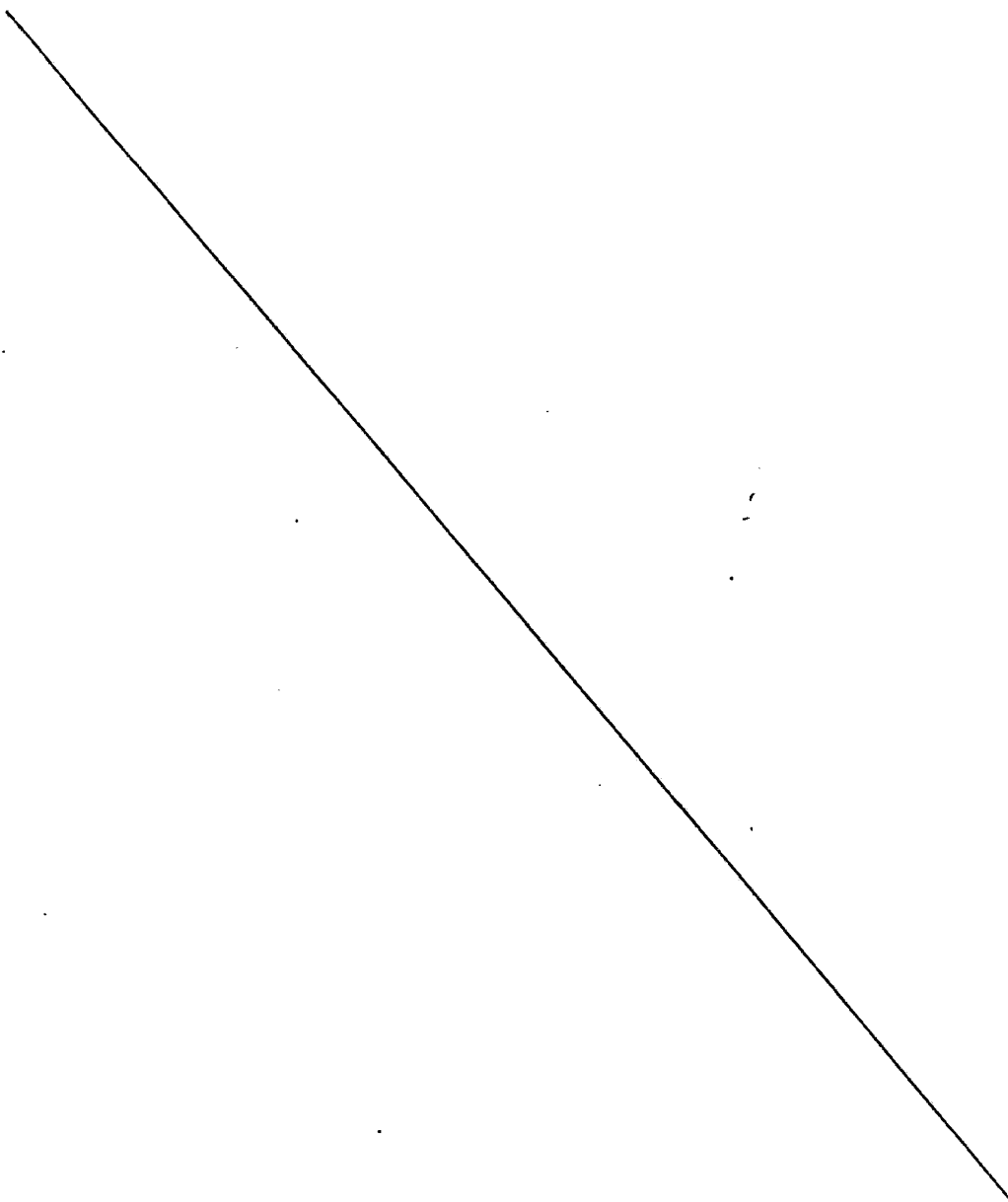
$$[\alpha]_D^{20} = -270 \pm 3^{\circ} \quad (c = 1, \text{cloroformo}).$$

Se lleva a reflujo durante 30 minutos una solución de 1,0 g. de α -(amino-6 piridil-2) imino- β -3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol- β -3,4-b-isoquinoleina-(S) en 15 cm³ de anhídrido acético. Se concentra en seco a presión reducida (25 mm. de mercurio). Se disuelve el residuo en una mezcla constituida por 20 cm³ de cloruro de metileno y 15 cm³ de agua. La fase orgánica es decantada, secada en sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada en seco. Se disuelve el residuo aceitoso en 15 cm³ de etanol hirviendo. Después de enfriados, se separan por filtración los cristales aparecidos, se lavan con 5 cm³ de etanol y se secan. Se obtiene así 0,8 g. de α -(diacetilamino-6 piridil-2) imino- β -3 tetrahydro-1,5,10,10a tiazol- β -3,4-b-isoquinoleina-(S) en forma de cristales blancos, que funden a 167º C.

$$[\alpha]_D^{20} = -188 \pm 2^{\circ} \quad (c = 1, \text{cloroformo}).$$

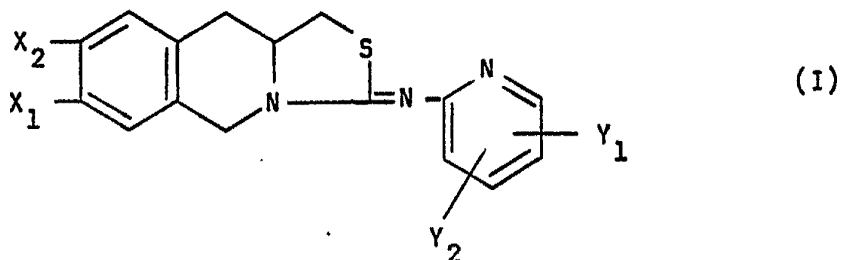
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer

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]isoquinoleina, de fórmula general:



10 en la que X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi o ciano; 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 dife-

15 rentes, 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, hidroxilo, diacetilamino o amino, representando al menos Y_1 o Y_2 un radical diacetilamino, bajo sus formas (R) y (S) y sus mezclas y eventualmente sus sales de adición de ácidos; ca-

20 racterizado porque se diacetila el producto correspondiente, de fórmula general (I) en la que al menos uno de los radicales Y_1 e Y_2 representan el radical amino, y a continuación se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

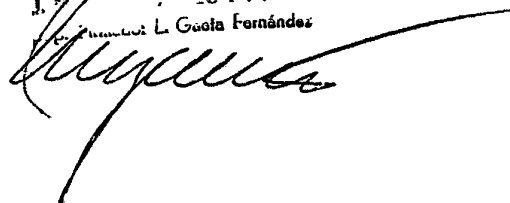
2ª.- Procedimiento de preparación de derivados de tetrahidro-1,5,10,10a tiazol[3,4-b]isoquinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 31 MAYO 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

J. de ~~...~~ JORDO Y COMPA
L. Goeta Fernández



5

