



1966

324465

324465

PATENTE DE INVENCION

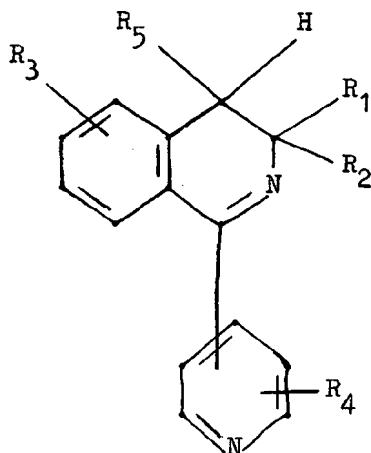
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PIRIDIL-DIHIIDROISOQUINOLEINAS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a procedimientos para la obtención de nuevas piridil-dihidroisoquinoleínas de la fórmula general



I

324465



donde el resto de piridina en posición 3 o 4 está enlazado con el anillo de isoquinoleína en posición 1.

En esta fórmula, los restos R₁ a R₅ tienen el significado siguiente:

R₁ es un resto inferior de alquilo con hasta 5 átomos de C, un resto de bencilo eventualmente sustituido por un grupo metilo o un átomo de halógeno,

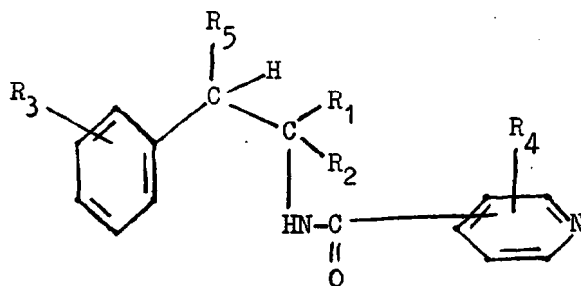
R₂ es un resto inferior de alquilo con hasta 5 átomos de C, R₁ y R₂ pueden también representar, juntamente con el átomo de C contiguo, un anillo de cicloalcano con 5 o 6 átomos de C,

R₃ es un átomo de hidrógeno, un resto inferior de alquilo o un átomo de halógeno,

R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno y/o restos inferiores de alquilo.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula general I pueden también ser obtenidos por los siguientes procedimientos:

a) Por ciclación con separación de agua de una amida de ácido 3- o 4-piridincarboxílico de la fórmula general



II

donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados indicados inicialmente:

La ciclación de las amidas de ácido 3- y 4-piridincarboxílico de la fórmula II en las correspondientes piridil-dihidroisoquinoleínas de la fórmula I se verifica de la forma usual en el cierre de anillo según Bischler-Napieralski por tratamiento con los medios de ciclación idóneos, por ejemplo oxicloruro de fósforo, cloruro de cinc, pentacloruro de fósforo y ésteres de ácido polifosfórico como agentes de ciclación. Es particularmente ventajoso el empleo de pentóxido de fósforo o de una mezcla de oxicloruro de fósforo con pentóxido de fósforo o una mezcla de oxicloruro de fósforo

324465

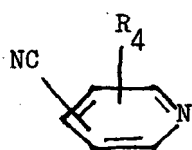


y de cloruro de cinc o de ácido polifosfórico. En muchos casos, es ventajoso tratar la amida del ácido piridincarboxílico, primero con pentacloruro de fósforo, y luego con cloruro de aluminio.

50 La reacción se verifica convenientemente en presencia de disolventes anhidros inertes, como o-diclorobenceno, tolueno, xileno, tetralina, nitrobenzeno o cloroformo y a temperaturas comprendidas entre 25 y 250°C.

b) Por transformación de 3- o 4-cianpiridinas de la fórmula

55

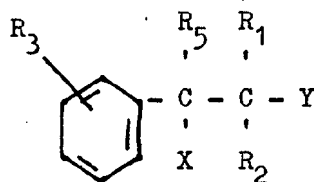


III



donde R₄ tiene el significado anteriormente indicado, a través de sus complejos de haluro metálico, con compuestos de la fórmula

60



IV

65

donde los restos R₁, R₂, R₃ y R₅ tienen los significados mencionados inicialmente y uno de los restos X o Y representa un átomo de hidrógeno, y el otro de los restos X ó Y representa un grupo hidroxilo, que puede eventualmente estar esterificado con ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, o un átomo de halógeno.

70

A los haluros de complejos nitrilometálicos se hacen reaccionar sin previa purificación con compuestos de la fórmula IV y transformados en las correspondientes dihidroisoquinoleínas a temperaturas comprendidas entre 50 y 170°C., y preferiblemente entre 100 y 150°C.

75

Si se parte de compuestos de la fórmula IV, en los cuales X o Y representa un grupo hidroxilo eventualmente esterificado con ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, se ha comprobado que es ventajoso añadirle a la mezcla de reacción hidrácido de halógeno durante la transformación.

324465

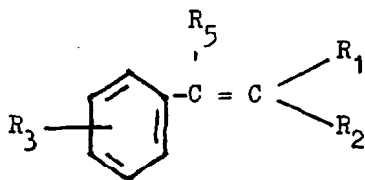


80 Para la obtención de los haluros de complejos nitrilometálicos se pueden utilizar ácidos de Lewis, como por ejemplo cloruro de aluminio anhidro, tetracloruro de estaño, tricloruro de antimonio, pentacloruro de antimonio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y tricloruro de hierro.

El procedimiento puede también ser ejecutado mezclando primero la cianpiridina con el compuesto de la fórmula IV, eventualmente en un disolvente inerte, y añadiendo luego agitando el ácido de Lewis, y calentando.

85 La reacción de las cianpiridinas de la fórmula III con cantidades equimoleculares de halogenuros metálicos o bien de ácidos de Lewis (para la definición de los ácidos de Lewis, véase Houben-Weyl, tomo IV, II, pág. 67 y siguientes) en complejos de haluros metálicos se verifica de manera usual, por ejemplo según Klages y Grill, Liebigs Ann., tomo 594, 29 (1955), ventajosamente en presencia de un disolvente inerte como tetracloretano, cloruro de etileno, o-diclorobenceno o nitrobenzenceno a temperaturas de 0-70°C.

90 c) Por reacción de 3- o 4-cianpiridinas de la fórmula III con estirenos de la fórmula



100 donde los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados mencionados en principio, en presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo de tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, tricloruro de antimonio, pentacloruro de antimonio, III-cloruro de hierro o cloruro de cinc, y ventajosamente con introducción de haluros de hidrógeno.

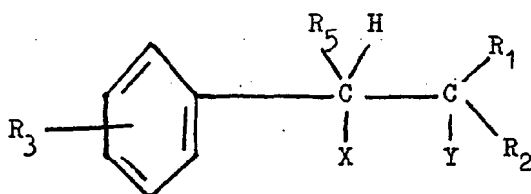
105 La reacción de las cianpiridinas de la fórmula III con los estiranos de la fórmula V se verifica adicionando a la cianpiridina en un disolvente inerte cantidades equimoleculares de un ácido de Lewis, añadiendo el estireno y calentando la mezcla de reacción a temperaturas comprendidas entre 50 y 200°C., y preferiblemente a 100-150°C. Se ha comprobado que es ventajoso añadir primero haluros de hidrógeno a la mezcla de reacción cons-

324465



110 tituída por cianpiridina y el ácido de Lewis en un disolvente, y luego el estireno, e introduciendo de manera continua haluro de hidrógeno durante la ulterior reacción. Otro procedimiento es el de mezclar la cianpiridina con el estireno en un disolvente inerte, añadiendo luego el ácido de Lewis y calentando, introduciendo al propio tiempo haluro de hidrógeno.

115 d) Por reacción de compuestos de la fórmula general



VI

120

125 donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados anteriormente indicados, y X e Y, que tienen que ser distintos entre sí, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo que eventualmente puede estar esterificado con ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, o también un átomo de halógeno, si el otro resto es un átomo de hidrógeno, o representan juntos un doble enlace, con 3- o 4-cianpiridina de la fórmula III en presencia de ácido sulfúrico a temperaturas elevadas, especialmente comprendidas entre 70 - 125° C. Sin embargo, en lugar de ácido sulfúrico pueden emplearse también otros medios de ciclación, como ácido fosfórico, trifluoruro de boro, ácido metansulfónico, ácido polifosfórico, ácidos sulfónicos aromáticos, ésteres de ácido polifosfórico o cloruro de cinc.

135 En la transformación, se trabaja ventajosamente en presencia de un disolvente o diluyente inerte de elevado punto de ebullición, como xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, tetracloreto, tetracloretileno, éter difenílico o similares. Sin embargo, la reacción puede también efectuarse sin disolventes.

Los siguientes procedimientos han dado resultados particularmente buenos:

140 A la correspondiente cianpiridina o una sal de ella, como por ejemplo el sulfato ácido, se le añade la correspondiente cantidad de ácido sulfúrico, enfriando. A esta mezcla se añade el compuesto de la fórmula VI agitando constantemente, de modo que la temperatura suba a 70-125° C., y preferible-

324465



145 mente a 85-95° C. La reacción puede ser ejecutada también tomando una mezcla de la correspondiente cianpiridina o de sus sales y de un compuesto de la fórmula VI, calentando eventualmente con moderación y luego adicionándole ácido sulfúrico agitando constantemente, de modo que la temperatura suba a 60-125° C.

150 Si se trabaja a temperaturas más bajas que las indicadas anteriormente, se obtienen mezclas de dihidroisoquinoleínas con cantidades variables de amidas de ácido piridincarboxílico sustituidas en el nitrógeno.

155 Aun cuando es sabido que, en la reacción de 2-bencil-2-propanol con 3-cianpiridina en presencia de ácido sulfúrico se obtiene la amida de ácido N-(2-bencil-2-propil)-nicotínico con un rendimiento del 71%, la formación de dihidroisoquinolinas en estas condiciones no pudo ser observada hasta ahora más que en las transformaciones de metileugenol con benzonitrilos.

160 Las amidas de ácido piridincarboxílico de la fórmula general II empleadas como materias primas del procedimiento a) se obtienen, siempre que no sean conocidas, por métodos corrientes, por ejemplo por reacción de cloruros de ácido piridincarboxílico o de ésteres de ácido piridincarboxílico con aminas (véase Klingsberg: Pyridine and its derivatives, Part 3, pág. 218, Interscience Publishers 1962).

165 Los compuestos de las fórmulas III y IV empleados como materias primas en el procedimiento b) pueden ser obtenidos por procedimientos conocidos por la bibliografía.

170 Los estirenos de la fórmula V empleados como materias primas en el procedimiento c) son obtenidos, siempre que no se conozcan por la bibliografía, de manera usual partiendo del carbinol por separación de agua; así, por ejemplo, el beta,beta-dimetilestireno (p.e.₁₂ = 69 - 70° C.) partiendo de 2-metil-1-fenil-propanol-(2).

175 Los carbinoles de la fórmula VI empleados para la reacción pueden ser obtenidos, siempre que no se conozcan todavía, por métodos conocidos, por ejemplo por reacción de las correspondientes cetonas, en casos especiales también de los aldehidos, con reactivos de Grignard. En el caso de los carbinoles, es posible intercambiar con átomos de halógeno el grupo hidroxilo, de manera usual, y así, por ejemplo, mediante tratamiento con haluros de hidrógeno, haluros de fósforo y similares. Así, partiendo de

324465



180 2-metil-1-fenil-propanol-(2), es posible obtener con buen rendimiento el 2-metil-2-cloro-1-fenil-propano (p.e.₁₀ 86-89° C.).

Los correspondientes estirenos de la fórmula VI pueden obtenerse, siempre que no se conozcan por la bibliografía, por separación de agua del carbinol de manera usual, así, por ejemplo, el beta, beta-dimetilestireno (p.e.₁₂ 69 - 70° C.) partiendo de 2-metil-1-fenil-propanol-(2).

185 Los compuestos de la fórmula general I son nuevos y poseen valiosas propiedades farmacológicas, y particularmente una buena eficacia antitilogística y antipirética, y además también analgésica, espasmodítica y sedante.

Los ejemplos siguientes explican la invención:

190 Ejemplo 1

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

195 A 25,4 g de amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxílico en 100 ml de xileno se añaden 40 g de pentóxido de fósforo y 80 g de oxiclورو de fósforo, se agita 8 horas a temperatura ambiente, se calienta 12 horas a reflujo, se vierte luego sobre agua, se separa la fase de disolvente, se extrae varias veces con éter la solución acuosa y se desecha la fase orgánica. De la solución ácida acuosa se separa por adición de una solución de hidróxido alcalino la dihidroisoquinoleína, se disuelve en cloroformo, se evapora éste y se recristaliza en acetona el residuo. Se obtienen 5 g de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína, de punto de fusión 172° C.

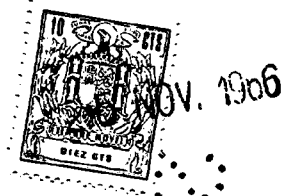
Ejemplo 2

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

205 Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla constituida por 6,35 g de amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxílico, 20 g de oxiclورو de fósforo y 20 g de cloruro de cinc en 20 ml de o-diclorobenceno, y luego se introduce, agitando, en agua. Previa separación del disolvente, se agota con éter la solución acuosa. Se desechan las fases de disolvente. Añadiendo sosa cáustica concentrada hasta reacción alcalina, se libera la dihidroisoquinoleína de la solución acuosa, que se disuelve en cloroformo y que, previa destilación, deja un residuo que, recristalizado en acetona, funde a 172° C. Rendimiento 2,5 g.

Ejemplo 3

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína



324465

215 Se calientan en 200 ml de tetralina, durante 15 minutos a reflújo,
6,4 g de amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxí-
lico con 31 g de pentóxido de fósforo, se añade nuevamente la misma can-
tidad de pentóxido de fósforo y se vuelve a calentar otros 15 minutos.
Después de enfriar, se separa por decantación el disolvente del residuo,
220 se añade agua, se alcaliniza con sosa cáustica y se extrae con cloroformo.
Para purificar, se extrae nuevamente este cloroformo con ácido clorhídrico
diluído, se vuelve a separar la base de la solución ácida y se vuelve a
disolver en cloroformo. Previo secado, se elimina el disolvente y se re-
cristaliza el residuo en acetona. Se obtienen 2 g de sustancia de punto
225 de fusión 171-172° C.

Ejemplo 4

3,4-dihidro-1-(4-piridil)-isoquinoleína-3-espiro-ciclohexano

Se obtiene este compuesto de la misma manera descrita en el anterior
Ejemplo 3 calentando 7,4 g de amida de ácido N-(1-bencil-ciclohexil)-iso-
230 nicotínico (p.f. = 148-150°) con pentóxido de fósforo en tetralina, con
un rendimiento de 2 g. El diclorhidrato funde a 248-250° C.

Ejemplo 5

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se le añaden 150 g de ácido polifosfórico a 25 g de amida de ácido
235 N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxílico (p.f. = 132-133° C.)
en 100 ml de o-diclorobenceno, se calientan durante 3 horas agitando a
180-190° C. y luego se vierten en agua caliente. Después de enfriar, se
añade éter, se separa la solución acuosa, se alcaliniza con solución de
sosa cáustica al 40% y se extrae con cloroformo, se evapora éste y, des-
240 pués de recristalización en acetato de etilo, 4 g del compuesto, de p.f.
171° C.

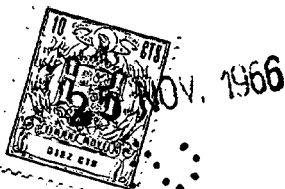
Ejemplo 6

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se disuelven en 125 ml de o-diclorobenceno 12,7 g de amida de ácido
245 N-[(1,1-dimetil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxílico, se añaden 13 g de
pentacloruro de fósforo, se agita durante 1 hora a temperatura ambiente,
luego se añaden 13 g de cloruro de aluminio anhidro en polvo y se calien-
ta durante 90 minutos agitando a una temperatura exterior de 100-120°C.

Después de enfriar, se descompone por adición de hielo y de agua y
250 se separa la capa acuosa, que se extrae con éter. Se desechan las fases

324465



de disolvente. De la solución acuosa, se libera la base por adición de solución de sosa cáustica al 40%, se disuelve en cloroformo y se cristaliza previa eliminación del disolvente en acetona. Se obtienen 6 g de cristales, de punto de fusión 172° C.

255

Ejemplo 7

3,4-dihidro-3,3,7-trimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se sigue el Ejemplo 6 ya descrito y se obtiene de la amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-p-metilfenil)-etil]-piridin-4-carboxílico (p.f. = 122° C.) el compuesto deseado, cuyo diclorhidrato funde a 267° C.

260

Ejemplo 8

7-cloro-3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se sigue el Ejemplo 6 y se obtiene de la amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-p-clorofenil)-etil]-piridin-4-carboxílico (p.f. = 123° C.) el compuesto deseado, de p.e. 0,05 168-170°C.

265

Ejemplo 9

3,4-dihidro-3,3,4-trimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se sigue el Ejemplo 6 y se obtiene de la amida de ácido N-[(1,1-dimetil-2-metil-2-fenil)-etil]-piridin-4-carboxílico (p.e. 0,3 168 - 169° C.) el compuesto deseado, de p.e. 0,01 134-136°C. (p.f. 63-64° C. recristalizado en éter de petróleo).

270

Ejemplo 10

3,4-dihidro-3-bencil-3-metil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se sigue el Ejemplo 6 y se obtiene de amida del ácido N-[(2-fenil-1-bencil-1-metil)-etil]-piridin-4-carboxílico (p.f. = 148° C.) el compuesto deseado, cuyo diclorhidrato funde a 236° C.

275

Ejemplo 11

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-metil-3-piridil)-isoquinoleína

Se sigue el Ejemplo 6 y se obtiene de amida del ácido N-[(2-fenil-1,1-dimetil)-etil]-4-metil-piridin-3-carboxílico (p.f. = 74-75° C.) el compuesto deseado, cuyo diclorhidrato funde a 240° C.

280

Ejemplo 12

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se adicionan a 2,6 g de 4-cianpiridiná 6,5 g de tetracloruro de estaño, se calienta agitando a 50-60° C. y se añaden gota a gota 6,3 g de 2-metil-2-cloro-1-fenil-propano, subiendo la temperatura a 70-80° C. y se calienta

285

324465



1966

luego otras 2 horas en baño de aceite a 130° C. Previa enfriamiento, se alcaliniza con solución de sosa cáustica al 20% y se extrae con cloroformo. El residuo que queda después de evaporar el cloroformo se empasta con éter de petróleo y recristalizado en acetona. Se obtiene 1 g del compuesto de punto de fusión 171° C.

290

Se obtiene el mismo compuesto con el mismo rendimiento si, en lugar del 2-metil-2-cloro-1-fenil-propano, se emplea el 2-metil-2-bromo-1-fenil-propano.

Si en lugar de 6,5 g de tetracloruro de estaño se emplean 6,0 g de tricloruro de antimonio o 4 g de eterato de trifluoruro de boro o 7,1 g de pentacloruro de antimonio o 4 g de III-cloruro de hierro, o 4 g de tetracloruro de titanio, se obtiene el mismo compuesto.

295

Ejemplo 13

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se añaden de una vez y agitando a una solución de 10,4 g 4-cianpiridina y 16,8 g de 2-metil-2-cloro-1-fenil-propano en 20 ml de o-diclorobenceno, 11,2 g de cloruro de aluminio anhidro pulverizado, con lo que la temperatura asciende. Se sigue calentando otras 2 horas en baño de aceite a 110° C. Se elabora de la manera descrita en el Ejemplo anterior y se obtienen 3 g del compuesto, de punto de fusión 171° C.

300

305

Ejemplo 14

3,4-dihidro-3-etil-3-metil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

Se tratan, enfriando, 10,4 g de 3-cianpiridina en 20 ml de o-diclorobenzol con 26 g de tetracloruro de estaño, se añaden agitando 24 g de 2-metil-2-cloro-1-fenil-butano y se calienta durante 8 horas a 130-140° C. Luego, se separa por decantación el disolvente del residuo sólido y se empasta éste con solución de sosa cáustica al 40%, separándose un aceite que se disuelve en éter. Se destila el residuo que queda después de la evaporación del disolvente. Se obtienen 4,5 g de la dihidroisoquinoleína, de p.e. 0,01 130-131° C.

310

315

Ejemplo 15

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Se disuelven 15 g de 4-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno anhidro y se le añaden gota a gota 39,2 g de tetracloruro de estaño. Previa adición de 19,8 g de beta,beta-dimetil-estireno, se calienta durante 1 hora

320

324465



a 110° C. Se deja enfriar, se vierte sobre 300 g de hielo y se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de éter. Se desechan los extractos etéreos.

325 Se alcaliniza con solución de sosa cáustica la capa acuosa y se extrae con cloroformo. Se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en acetona. Se obtienen 4 g de sustancia de punto de fusión 172-173° C.

Empleando 20 g de cloruro de aluminio en lugar de 39,2 g de tetracloruro de estaño, se obtiene el mismo compuesto con menor rendimiento.

Ejemplo 16

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

330 Se sigue el Ejemplo anterior y se obtiene a partir de 15 g de 4-cianpiridina y 39,2 g de tetracloruro de estaño en 30 ml de o-diclorobenceno absoluto el tetracloruro del complejo de 4-cianpiridin estaño. A continuación, se introduce durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco. Se añaden de una vez 19,8 g de beta,beta-dimetil-estireno, subiendo la temperatura
335 a 40° C. y se calienta, agitando y continuando la introducción de una fuerte corriente de HCl gaseoso seco, durante otra hora, a 110° C. Se elabora como en el Ejemplo anterior y se obtienen 20 g del compuesto, de punto de fusión 173° C. Si, en lugar de 39,2 g de tetracloruro estaño, se emplean
340 20 g de cloruro de aluminio o 34,2 g de tricloruro de antimonio, se obtienen 16 g o bien 1 g del mismo compuesto.

Ejemplo 17

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

345 A la solución de 10 g de 4-cianpiridina en 50 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano, se añaden gota a gota 29,9 g de pentacloruro de antimonio y se introduce durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco. Previa adición de 12,3 g de beta,beta-dimetil-estireno, calentándose espontáneamente la mezcla a 40° C., se calienta a 150° C. e introduciendo una fuerte corriente de cloruro de hidrógeno, durante 90 minutos. Se deja enfriar, se vierte sobre 200 g
350 de hielo y se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de éter. Se desechan los extractos etéreos, se alcaliniza con solución de sosa cáustica la fase acuosa y se extrae con cloroformo. Se hace hervir durante 4 horas a reflujo el residuo que queda después de la evaporación del disolvente con 50 ml de ácido clorhídrico 3n. Se alcaliniza, se elabora como en el Ejemplo 15 y se obtienen 1,5 g de sustancia de punto de fusión 171° C.

355 Ejemplo 18

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

324465



360 A la solución de 10 g de 4-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno se añaden gota a gota primero 39,2 g de tetracloruro de estaño y luego se añaden de una vez 22,5 g de 2-bencil-2-propanol, subiendo la temperatura de la mezcla a cerca de 40° C. Se calienta durante 1 hora a 110° C. Previa elaboración como en el Ejemplo 15, se obtienen 2,3 g de cristales, que funden a 170° C.

Si se ejecuta la reacción con introducción de haluro de hidrógeno, se aíslan 12 g de la substancia de punto de fusión 173° C.

365 Ejemplo 19

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

370 Se trata la solución de 10,4 g de 3-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno con 16,2 g de III-cloruro de hierro. A continuación, se hace pasar durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco. Previa adición de 12,3 g de beta,beta-dimetil-estireno, se calienta introduciendo cloruro de hidrógeno durante 1 hora a 120° C. Se elabora como en el Ejemplo 15 y se aíslan 1,5 g de cristales de punto de fusión 95-97° (recristalizados en gasolina).

Ejemplo 20

375 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

380 A la solución de 10,4 g de 3-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno se añaden 13,6 g de cloruro de cinc anhidro y luego se introduce durante 15 minutos cloruro de hidrógeno.seco. Se añaden de una vez 12,3 g de beta,beta-dimetil-estireno y se calienta haciendo pasar cloruro de hidrógeno durante 20 horas, a 150° C. Previa elaboración como en el Ejemplo 15, se obtienen 11 g de la substancia, de punto de fusión 96-97° C.

Ejemplo 21

3,4-dihidro-3-bencil-3-metil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

385 Se disuelven 4,3 g de 4-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno y se adicionan gota a gota 18,3 g de tetracloruro de estaño. A continuación se introducen durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco. Se añaden de una vez 14,6 g de 1,3-difenil-2-metil-propeno y se calienta con introducción de cloruro de hidrógeno, durante 5 horas, a 150° C. Se vierte sobre 200 g de hielo y se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de éter. Se desechan los extractos de éter. Se alcaliniza con solución de sosa cáustica la capa acuosa y se extrae con cloroformo. Previa evaporación del disolvente, quedan 390 4,5 g de un aceite viscoso que se transforma en su diclorhidrato por solu-

324465



ción en acetona y tratamiento con cloruro de hidrógeno. Rendimiento 4,5 g, punto de fusión 236-238° C.

395 Ejemplo 22

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

Se disuelven 10,4 g de 3-cianpiridina en 50 ml de o-diclorobenceno y se le añaden gota a gota 39,2 g de tetracloruro de estaño. Se introduce durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco y se añaden luego de una vez 22,5 g de 2-metil-1-fenil-1-propanol, subiendo la temperatura de la mezcla de 20° a 45° C. A continuación, se calienta durante 1 hora a 130° C. Se elabora como en el Ejemplo 15 y se obtienen 3,5 g de sustancia cristalina de punto de fusión 95-97° C.

405 Ejemplo 23

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1(4-piridil)-isoquinoleína

Se añaden gota a gota en la solución de 10,4 g de cianpiridina en 50 ml de clorobenceno 52 g de tetracloruro de estaño, se introduce durante 15 minutos cloruro de hidrógeno seco y se añaden luego de una vez 19,2 g de acetato de 2-bencil-2-propanol, después de lo cual la temperatura de la mezcla sube de 50° C. Introduciendo cloruro de hidrógeno, se hierve durante 5 horas a reflujo. Se elabora como en el Ejemplo 15 y se obtienen 4,5 g de cristales de punto de fusión 171-172° C.

Si se renuncia a la introducción de cloruro de hidrógeno durante la reacción, se obtiene el mismo compuesto, aunque en menor cantidad.

415 Ejemplo 24

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1(4-piridil)-isoquinoleína

Se disuelven 10,4 g de 4-cianpiridina y 19,2 g de acetato de 2-bencil-2-propanol en 50 ml de clorobenceno, se introduce durante 5 minutos cloruro de hidrógeno seco y se añaden luego 40 g de cloruro de aluminio, con lo cual la temperatura de la mezcla sube unos 40° C. Introduciendo cloruro de hidrógeno, se hierve otras 5 horas a reflujo y se procede a continuación como en el Ejemplo anterior.

Rendimiento: 5 g, de punto de fusión 171-172° C.

425 Ejemplo 25

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

A 20 g de sulfato ácido de 4-cianpiridina (p.f. 137° C.) se añaden 35 ml de ácido sulfúrico concentrado, enfriando, y 15 ml de o-diclorobenceno. Luego, agitando, se añaden de una vez 15 g de 2-bencil-2-propanol,

324465



430 subiendo la temperatura a 90-95° C. Se sigue agitando durante 2 horas a
temperatura ambiente, luego se vierte sobre hielo, se extrae con éter y
se desecha la solución etérea. De la parte acuosa se separa la isoquino-
leína en forma cristalina mediante adición de amoníaco. Se recrystaliza
en acetato de etilo y se obtienen 21 g de cristales incoloros de punto
de fusión 172° C. El clorhidrato de la base funde a 258° C. Se obtienen
435 resultados análogos cuando se emplea xileno, nitrobenceno, tetracloretano,
tetracloroetileno o éter difenílico como disolvente.

Ejemplo 26

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

440 A 10,4 g de 4-cianpiridina se añaden lentamente enfriando bien y agi-
tando 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Luego, agitando, se introdu-
cen 15 g de 2-bencil-2-propanol de modo que la temperatura sube rápida-
mente a 95° C. y se mantenga en este valor. Una vez concluida la adición,
se sigue agitando otras 3 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre
hielo, se extrae con éter, se desecha la solución etérea, se alcaliniza
445 la solución acuosa por adición de solución de sosa cáustica, se disuelve
en cloroformo la isoquinoleína, se concentra y se recrystaliza en acetona.
Se obtienen 16 g de cristales incoloros de punto de fusión 171-172° C.

Ejemplo 27

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

450 A una mezcla de 20 g de sulfato ácido de 4-cianpiridina, 15 g de 2-
bencil-2-propanol y 15 ml de xileno se añaden con fuerte agitación y rá-
pidamente 35 ml de ácido sulfúrico concentrado, de modo que la temperatura
sube a cerca de 90°C. Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente,
se elabora como se describe en el Ejemplo 23. El rendimiento en crista-
455 les incoloros de punto de fusión 171-172° C. es de 17 g.

Ejemplo 28

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

460 Se adicionan a 5,2 g de 4-cianpiridina a una temperatura inferior a
10° C. 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y se añaden luego agitando,
de una vez, 7 g de beta,beta-dimetilestireno (p.e. 69-70° C.), subiendo
la temperatura a 90° C. aproximadamente. Se sigue agitando otras 2 horas
y se elabora de la manera descrita en el Ejemplo 23. El rendimiento es de
8 g y el punto de fusión se encuentra a 172° C.

324465



Ejemplo 29

465 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

A la solución de 10 g de sulfato ácido de 4-cianpiridina en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado frío, se añaden de una vez 9 g de 2-metil-2-cloro-1-fenil-propano (p.e.₁₀ 86-89° C.), con lo que se libera cloruro de hidrógeno. Después de agitar durante 3 horas, se elabora de la manera descrita en el Ejemplo 24. Rendimiento 8 g.

470

Ejemplo 30

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

Enfriando y agitando, se añaden gota a gota a 10,4 g de 4-cianpiridina, entre 0-10° C., 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Luego, agitando, se añaden de una vez 15 g de 2-metil-1-fenil-1-propanol (p.e.₁₂ 99-100° C.), con lo cual la temperatura sube rápidamente a 95° C. Se sigue agitando otras 3 horas a temperatura ambiente y se elabora de la manera descrita en el Ejemplo 24. Se obtienen 14 g de cristales incoloros de punto de fusión 171-172° C.

475

480

Ejemplo 31

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(3-piridil)-isoquinoleína

Se añaden gota a gota, enfriando y agitando, a una solución de 10,4 g de 3-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno a una temperatura entre 0-10° C., 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez concluida la adición, se añaden de una vez, agitando, 15 g de 2-bencil-2-propanol, subiendo la temperatura a 80-90° C. La ulterior preparación se verifica de la manera descrita en el Ejemplo 23. Se obtiene la isoquinoleína, de p.e._{0,05} 124° C., que se solidifica y, en gasolina, suministra cristales de punto de fusión 95-97° C., con un rendimiento de 17 g:

485

490

El diclorhidrato incoloro, precipitado mediante ácido clorhídrico etéreo, funde previo tratamiento con acetato de etilo/isopropanol a 220° C., con descomposición.

Ejemplo 32

3,4-dihidro-1-(4-piridil)-isoquinoleín-3-espiro-ciclohexano

495

Se adicionan 5,2 g de 4-cianpiridina a 0° C., agitando, con 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y, a continuación, se añaden de una vez 9,5 g de 1-bencil-1-ciclohexanol (p.e.₁₃ 147° C., p.f. 57° C.), subiendo la temperatura a 70-80° C. Se sigue agitando otros 30 minutos y se elabora de la manera descrita en el Ejemplo 24.

324465



M. 1966

500 Se obtiene la isoquinoleína en forma de aceite de p.e. $0,1$ $152-153^{\circ}$ C., que cristaliza después de algún tiempo. Rendimiento 8 g. El diclorhidrato incoloro funde a 250° C.

Ejemplo 33

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

505 a) A 5,2 g de 4-cianpiridina en 10 ml de o-diclorobenceno se añaden gota a gota, agitando, 20 ml de ácido metansulfónico, se añaden de una vez 7,5 g de 2-bencil-2-propanol, se calienta 1 hora a 65° C. y se elabora como se describe en el Ejemplo 23. Se obtienen 5 g de cristales incoloros de punto de fusión $170-171^{\circ}$ C.

510 b) Se procede de la manera descrita anteriormente y, en lugar de ácido metansulfónico, se utilizan 20 ml de etileterato de trifluoruro de boro como agente de condensación, y se calienta durante 3 horas a $70-80^{\circ}$ C. Rendimiento 4 g.

515 c) Se calientan 5,2 g de 4-cianpiridina en 50 ml de o-diclorobenceno con 7,5 g de 2-bencil-2-propanol y 100 g de ácido polifosfórico, durante 5 horas, agitando, a $80-100^{\circ}$ C. Se obtienen 6,5 g de cristales, de punto de fusión 162° C.

520 Si se emplean 100 g de éster polifosfórico (obtenido según Schramm y colaboradores, Angew, Chemie, tomo 74, página 55 (1962)) en lugar de ácido polifosfórico, el rendimiento es de 2 g.

525 d) Se calientan 10,4 g de 4-cianpiridina en 30 ml de o-diclorobenceno con 15 g de 2-bencil-2-propanol y 50 g de ácido fosfórico al 100% (obtenido a partir de pentóxido de fósforo y la cantidad teórica de agua), agitando durante 14 horas en baño de aceite de 105° C. Rendimiento: 8,5 g de cristales de punto de fusión $171-172^{\circ}$.

530 e) Se tratan 10,4 g de 4-cianpiridina con 68 g de cloruro de cinc anhidro, 30 g de ácido acético glacial y algunas gotas de ácido sulfúrico, se añaden 15 g de 2-bencil-2-propanol y se calienta, agitando, durante 12 horas en baño de aceite de 105° C. Se obtienen 4 g de cristales de punto de fusión 170° C.

Ejemplo 34

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

535 A 20,8 g de 4-cianpiridina en 60 ml de xileno se añaden gota a gota y enfriando, 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden luego de una vez, sin enfriar, agitando, 36 g de acetato de 2-bencil-2-propanol y se sigue ca-



1966

324465

lentando otras 2 horas a 85° C. Se elabora como en el Ejemplo 23, obteniéndose 20 g de cristales incoloros de punto de fusión 171-172.

De la misma manera descrita en los Ejemplos 25 o 26, se obtuvieron los compuestos indicados en la Tabla siguiente. Los rendimientos fueron desde buenos hasta muy buenos, alcanzando valores entre el 40% y más del 90%.


540

.....



.....



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Base			Sal	Productos de partida	
					mm	°C Kp	°C F		Carbinol	Cianpiridina (Posición del grupo CN)
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	H	H	0,01	135	60-61	diclorhidrato 221-223	3-bencil-3-pentanol (p.e. 12 121º C.)	4
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	H	H	-	-	95-96	diclorhidrato 230-233	2-bencil-2-butanol (p.e. 12 109-111º C.)	4
CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	H	H	H	0,2	175-176	-	diclorhidrato	2-bencil-2-heptanol (p.e. 0,15 89º C.)	4
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	C ₂ H ₅ -	H	H	H	0,3	166-167	-	diclorhidrato 195	3-bencil-3-heptanol (p.e. 0,6 107º C.)	4
n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	0,08	146	65-67	diclorhidrato 230	4-bencil-4-heptanol (p.e. 12 141º C.)	4
n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	H	H	H	0,01	136-137	-	dibromhidrato 250-252	2-bencil-2-pentanol (p.e. 12 121º C.)	4
CH ₃ -		H	H	H	0,08	187-189	-	diclorhidrato 236-238	1,3-difenil-2-propanol (p.e. 0,06 113-114º C.)	4
CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	CH ₃ -	-	-	63-64	diclorhidrato 250	3-metil-2-fenil-2-butanol (p.e. 109-110º C.)	4

545

550

555



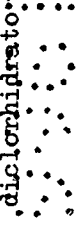
560



1956



324465

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Base		F °C	Sal F °C	Productos de partida		Cianpiridina (posición del grupo CN)
					mm	Kp °C			Carbinol		
CH ₃ -	CH ₃ -	7-CH ₃	H	H	-	-	110-112	diclorhidrato 267	2-(4-metilbencil)-2-propanol (p.e. 110-112°C., p.f. 42-43°C.)	4	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -	7-Cl	H	H	0,08	160-161	-	diclorhidrato 235-240	3-(4-clorobencil)-3-pentanol (p.e. 122°C.)	4	
CH ₃ -	CH ₃ -	H	4-CH ₃	H	0,02	129-130	-	diclorhidrato 240	2-bencil-2-propanol (p.e. 94°C.)	4-metil-3-	
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	H	H	0,01	131-133	-	diclorhidrato 188-190	3-bencil-3-pentanol (p.e. 121°C.)	3	
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	H	H	0,04	130-131	-	diclorhidrato 176-178	2-bencil-2-butanol (p.e. 109-111°C.)	3	
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	0,04	150	-	diclorhidrato 245	1-bencil-1-ciclo-pentanol (p.e. 134°C.)	4	
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	0,05	151	-	diclorhidrato 182-184	1-bencil-1-ciclo-pentanol (p.e. 134°C.)	3	
CH ₃ -	Cl-  -CH ₂ -	H	H	H	0,01	204-205	-	diclorhidrato 225-228	2-bencil-3-(4-clorofenil)-2-propanol (p.e. 0,0123°C.)	4	
CH ₃ -	CH ₃ -  -CH ₂ -	H	H	H	0,4	208	-	diclorhidrato: 	2-bencil-3-(4-metilfenil)-2-propanol (p.e. 0,06120°C.)	4	



324465

565

570

575

580

585

590

324465



595 Los compuestos obtenidos según los Ejemplos 1-34 pueden ser incor-
porados, para su aplicación farmacéutica, a los preparados farmacéuticos
corrientes. Los Ejemplos siguientes describen la obtención de tales for-
mas de aplicación farmacéuticas, siendo la dosis individual para adultos de
25 a 300 mg. y para niños la mitad de dicha dosis.

A continuación se indican algunos ejemplos para preparados farmacéuti-
cos.

Ejemplo 35

a) Composición

600	1 comprimido contiene:
	diclorhidrato de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)- isoquinoleína	150,0 mg
	aerosil	100,0 mg
	lactosa	240,0 mg
605	fécula de patatas	100,0 mg
	ácido tartárico	5,0 mg
	estearato de magnesio	5,0 mg
		<u>600,0 mg</u>

b) Procedimiento de fabricación

610 Se mezcla la sustancia activa con aerosil, lactosa y la mitad de la
cantidad indicada de fécula de patatas y se granula con una solución acu-
osa al 3,5% del ácido tartárico a través del tamiz de 1,5 mm., se seca la
masa húmeda a 45° C. y se vuelve a tamizar por el tamiz anteriormente indi-
cado. Se mezcla el granulado con el resto de la fécula de patata y con
615 estearato de magnesio y se prensa la mezcla en comprimidos.

Peso del comprimido: 600 mg.

Molde: 13 mm. plano.

Ejemplo 36

Grageas

620	a) 1 núcleo de gragea contiene:	
	diclorhidrato de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)- isoquinoleína	25,0 mg
	aerosil	15,0 mg
	lactosa	63,0 mg
625	fécula de patata	15,0 mg
	ácido tartárico	1,0 mg
	estearato de magnesio	1,0 mg
		<u>120,0 mg</u>

324465



b) Procedimiento de obtención de los núcleos de grageas

Análogo al Ejemplo 35.

630 peso del núcleo: 120 mg.

Molde : 7 mm., abombado

Las grageas así obtenidas son revestidas, por un procedimiento conocido, de un recubrimiento constituido esencialmente por azúcar y talco.

Las grageas acabadas son abrillantadas con cera natural.

635 Peso de cada gragea: 200 mg.

Ejemplo 37

Ampollas

a) 1 ampolla contiene:

640 diclorhidrato de 3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

ácido cítrico . H₂O

fosfato disódico . 2H₂O

agua destilada hasta

50,0 mg.

14,0 mg.

6,0 mg.

2,0 ml.

b) Procedimiento de fabricación

645 Se disuelven sucesivamente en agua destilada las sustancias-tampón y la sustancia activa y se completa hasta volumen indicado. Se filtra en condiciones de esterilidad la solución y se llenan con ella ampollas de vidrio topacio de 2 ml.

Esterilización: 30 minutos a 100° C.

650 Ejemplo 38

Supositorios

a) 1 supositorio contiene:

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína

masa para supositorios (por ejemplo, Witepsol W 45)

100,0 mg.

1630,0 mg.

655

1730,0 mg.

b) Procedimiento de fabricación

Se mezcla la sustancia activa finamente pulverizada mediante un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40° C. Se vierte la masa en moldes previa y ligeramente enfriados.

660 Peso de cada supositorio : 1,73 g.

324465



Ejemplo 39

Supositorios infantiles

a) 1 supositorio contiene:

3,4-dihidro-3,3-dimetil-1-(4-piridil)-isoquinoleína
masa para supositorios (por ejemplo Witepsol 45)

25,0 mg.

975,0 mg.

1000,0 mg.

665

b) Procedimiento de fabricación

Análogo al Ejemplo 38.

Peso del supositorio: 1,0 g.

670

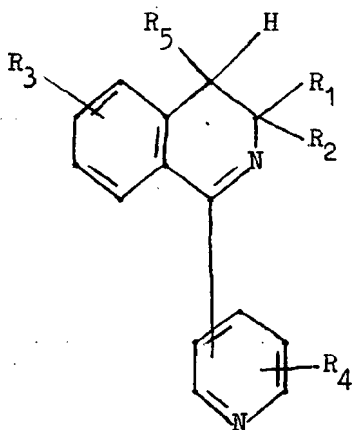
Esta solicitud corresponde a las presentadas en Alemania los días 24 de Marzo, 10 y 22 de Diciembre de 1.965, bajo los números T.28 238 IVd/12 p, T 29 988 IVd/12 p y T 30 096 IVd/12 p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

675

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de nuevas piridil-dihidro-isoquinoleínas de la fórmula general :

680



I,

685

en las cuales el resto de piridina está enlazado en posición 3 ó 4 con el anillo de isoquinoleína en posición 1, y

690

R₁ representa un resto inferior de alquilo con hasta 5 átomos de C, un

324465



1966

resto de bencilo que eventualmente puede estar sustituido por un grupo metilo o por un átomo de halógeno,

R₂ un resto inferior de alquilo con hasta 5 átomos de C, o

R₁ y R₂, juntamente con el átomo de C del anillo, representan un anillo de cicloalcano con 5 ó 6 átomos de C,

695

R₃ un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo inferior de alquilo,

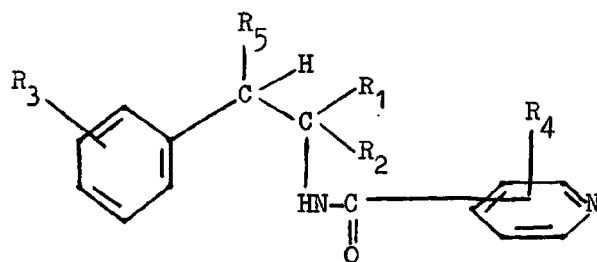
R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo,

R₅ un átomo de hidrógeno o un grupo inferior de alquilo,

caracterizados por el hecho de:

700

a) cerrarse en anillo las amidas de ácido 3- o 4-piridincarboxílico de la fórmula general



705

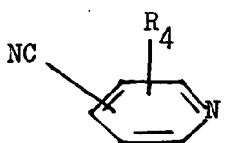
II

710

en la que R₁ - R₅ tienen los significados anteriormente indicados, con agentes de ciclación deshidratantes, ventajosamente en presencia de disolventes anhidros e inertes y convenientemente a temperaturas comprendidas entre 25 y 250° C., o

b) transformarse 3- o 4-cianpiridinas de la fórmula

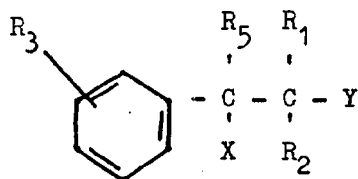
715



III

720

en la que R₄ tiene el significado anteriormente indicado, en forma de haluros de complejos metálicos, con compuestos de la fórmula



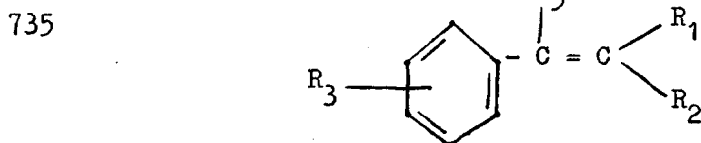
IV

324465



725 en la que los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados anteriormente indicados y uno de los restos X o Y puede ser un átomo de hidrógeno y el otro de los restos X o Y puede ser un grupo hidróxilo, pueden estar eventualmente esterificado con ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, o un átomo de halógeno, convenientemente a temperaturas comprendidas entre 50 y 170° C., preferiblemente entre 100 y 150° C., y ventajosamente en presencia de un disolvente inerte, o

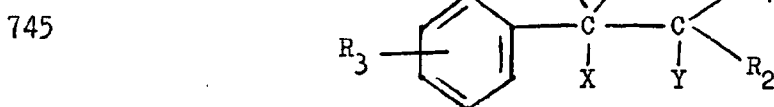
730 c) transformarse 3- o 4-cianpiridinas de la indicada fórmula III con estirenos de la fórmula



V,

740 en los cuales los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados indicados, en presencia de un ácido de Lewis, y preferiblemente con introducción de cloruro de hidrógeno, o

d) hacerse reaccionar compuestos de la fórmula general



VI,

750 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen el significado indicado por la fórmula I y X e Y, que tienen que ser distintos entre sí, representan un átomo de hidrógeno un grupo hidroxilo, que eventualmente puede estar esterificado con ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, o también un átomo de halógeno en el caso que el otro resto sea un átomo de hidrógeno, o representan conjuntamente un doble enlace con 3- o 4-cianpiridinas que pueden estar sustituidas por un grupo inferior de alquilo, en presencia de ácido sulfúrico, ácido fosfórico, trifluoruro de boro, ácido metansulfónico, ácido polifosfórico, ácidos sulfónicos

755

324465



1966

aromáticos, ésteres de ácido polifosfóricos o cloruro de cinc, a temperaturas elevadas, y preferiblemente superiores a 70° C., y que se transformen eventualmente en sus sales los compuestos ácidos.

760 2). Procedimiento según la reivindicación 1 b) o 1 c), caracterizado por mezclarse primero la cianpiridina con el compuesto de la fórmula IV o bien V, eventualmente en un disolvente inerte, y añadirse posteriormente, calentando a temperatura de reacción, el ácido de Lewis.

3). Procedimiento según la reivindicación 1 b), caracterizado por trabajarse en un disolvente o diluyente orgánico que hierva a más de 70° C.

765 4). "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS PIRIDIL-DIHIIDROISOQUINOLEINAS".

Esta Memoria consta de veinticinco hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 21 de Marzo de 1.966