



6 MAR. 1969

PATENTE DE INVENCION

SC. 3289/3488

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C 07
GRUPO D

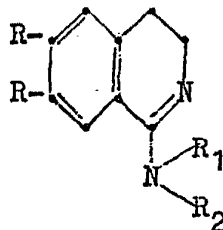
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE LA DIHIDRO-3,4 ISOQUINOLEINA".

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente
en 22, Avenue Montaigne, Paris 8^e, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:



(I)



9 MAR. 1969

así como a sus sales de adición con los ácidos, sus sales de amonio cuaternario, y las composiciones farmacéuticas que los contienen al estado de base y/o de sales.

5.

En la fórmula (I):

Los símbolos R, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi o forman en conjunto un radical metilendioxi;

10.

R₁ y R₂ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, dialquilaminoalquilo, metil-4 piperazinoalquilo, aralquilo, heterocicli-

15.

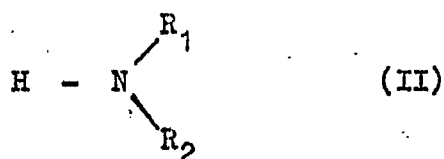
lo nitrogenado que contenga 5 ó 6 eslabones, amino o tioureido, o forman con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo de 5 a 6 eslabones que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido del grupo de los átomos de nitrógeno de oxígeno y de azufre y eventualmente sustituido por uno o varios radicales alqui-

20.

los, conteniendo los radicales alquilos y las porciones alquilos de los otros radicales de 1 a 5 átomos de carbono, y siendo los radicales heterocíclicos de preferencia los radicales pirrolidino, piperidino, piperazino y N-alquilpiperazino.

25.

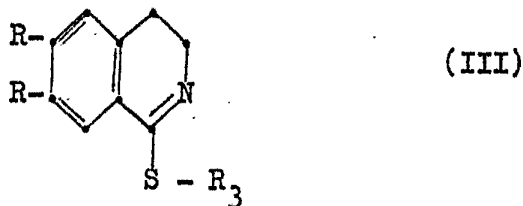
Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción de una amina de fórmula general:





6 MAR, 1969

en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente sobre un derivado de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula:



5. o una de sus sales, en particular el yodhidrato. En la fórmula general (III), R se define como anteriormente y R_3 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

10. Cuando se utiliza un producto de fórmula general (III) en forma libre, la reacción se efectúa preferentemente por calentamiento en un disolvente orgánico tal como el etanol, el tolueno, la dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. Es particularmente ventajoso efectuar el calentamiento en una atmósfera inerte tal como una atmósfera de nitrógeno. La reacción es generalmente completa tras una duración de calentamiento comprendida entre 10 y 30 horas.

15. Cuando se utiliza un producto de fórmula general (III) en forma de sal, es preferible operar en el seno de un alcohol, tal como etanol, y a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C, durante 30 minutos a 10 horas.

20. Los derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general (III) utilizados como productos

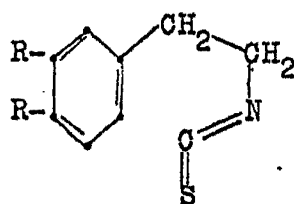
25.



6 MAR 1969

de partida pueden prepararse según el método descrito por M. LORA-TAMAYO y coll. Tetrahedron, suppl. nº 8 (part. i) p. 303 (Noviembre 1.966).

5. Los productos de fórmula general (III) pueden igualmente prepararse por ciclación de un isotiocianato de fórmula general:



(IV)

10. en la cual R se define como anteriormente, seguida de alquilación. La ciclación se efectúa generalmente por calentamiento en ácido sulfúrico o ácido polifosfórico o por acción del cloruro de aluminio en heptano normal.

15. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de las mismas y después descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, la única condición es la de que la sal debe ser bien definida y fácilmente cristalizabile.

20. Los nuevos productos preparados según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternario.

25. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utili-



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

5. Las sales de amonio cuaternario pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ésteres, eventualmente en un disolvente orgánico, a la temperatura ordinaria o más rápidamente por ligero calentamiento.
10. Los nuevos productos según la invención, así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes: son muy activos como antitusivos. Han dado buenos resultados en ensayos fisiológicos sobre animales a dosis comprendidas entre 0,5 y 10 mg/kg por vía intravenosa y entre 10 y 50 mg/kg por vía oral, en particular en el caso de la cobaya en la técnica de la tos provocada por inhalación de aerosoles de ácido cítrico.
Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición y sus sales de amonio cuaternario presentan igualmente propiedades antifibrilantes interesantes. In vitro, a las concentraciones comprendidas entre 1 y 10 mg/litro, se han mostrado activos en el estudio del alargamiento del periodo refractario de las aurículas aisladas del conejo [DAWES G.S., Brit. J. Pharmacol., 1, 90 (1.946)]. In vivo, los productos se han mostrado activos en el caso del conejo frente a las anomalias electrocardiográficas provocadas por la aconitina y en el caso de la cobaya frente a la toxicidad cardiaca de la cobaina [SEKIYA A. y VAUGHAN
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



WILLIAMS E.M., Brit. J. Pharmacol., 21, 462 (1.963) a dosis comprendidas entre 0,5 y 10 mg/kg i.v.

Los productos de fórmula general (I) más interesantes por su actividad béquica son:

5. la (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y la amino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina.

Los productos de fórmula general (I) más interesantes por su actividad antifibrilante son:

10. la (dietilamino-2 propilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y la (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina.

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

15. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

20. Como ejemplos de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, pueden citarse derivados de ésteres minerales u orgánicos tales como los clorcromo-, o yodometilatos, -etilatos, -alilatos o bencilatos, los metil- o etilsulfatos, los bencenosulfonatos o derivados de sustitución de estos compuestos.
- 25.
- 30.



6 MAR 1969

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como puede llevarse a la práctica la invención.

EJEMPLO 1.

5. Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, una solución de 15 g de propiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en 150 cm³ de una solución etanólica de dimetilamina al 40% (40 g por cada 100 cm³). Los productos volátiles se eliminan por
10. concentración bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El aceite obtenido (13,8 g) se disuelve en 50 cm³ de acetona. Se añade una solución de 7,1 g de ácido oxálico anhidro en 50 cm³ de acetona. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 4 veces 20 cm³ de acetona.
15. De este modo se obtienen 11,5 g de oxalato de dimetilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que, tras cristalización en acetonitrilo, funde a 161°C.

20. La propiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina puede prepararse según M. LORA-TAMAYO y coll. Tetrahedron, suppl. nº 8 (part. 1) p. 303 (Nov. 1.966).

EJEMPLO 2

25. Se calienta a 113°C, bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, una mezcla de 10 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina, 26 g de dietilamino-2 etilamina y 25 cm³ de dimetilformamida. Se añaden a continuación 200 cm³ de agua y se extrae el aceite que ha decantado con 1 vez 100 cm³ después 2 veces 50 cm³ de éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 2 veces 50 cm³ de agua después se secan sobre sulfato
30. de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reduci-

6 MAR 1964



5. da (30 mm de mercurio) y se disuelve el aceite residual (11,6 g) en 300 cm³ de acetona. A esta solución, se añaden entonces 25 cm³ de una solución eterea de ácido clorhídrico seco (3,7 N). Cristaliza un producto que se filtra y se lava con 4 veces 15 cm³ de acetona. De este modo se obtienen 13,6 g de diclorhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 232-235^o C (con descomposición).

10. La metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina puede prepararse según M. LORA-TAMAYO. Tetrahedron, suppl. n^o 8 (part. 1) p. 303 (Nov. 1.966).

EJEMPLO 3

15. Se calienta bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, a 130^oC, una solución de 40 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y 90 g de metil-1 piperazina en 100 cm³ de dimetilformamida. Se añaden a continuación 800 cm³ de agua y se extrae el producto que ha decantado con 1 vez 250 cm³ y después 3 veces 150 cm³ de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se recoge el aceite obtenido (41 g) por una solución de 17 cm³ de ácido sulfúrico (d = 1,83) en 510 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se escurre y lava con 2 veces 25 cm³ de etanol.

20. Se le recrystaliza en 650 cm³ de etanol y se obtienen de este modo 39 g de producto que funde a 248-250^oC.

30. Se disuelven 39 g de producto cristalizado así obtenido en 80 cm³ de agua. Se añaden 100 cm³ de cloruro de metileno, después se adiciona lentamente 37 cm³ de lejía de sosa (d = 1,33). Se decanta la fase or-



16 MAR 1969

- gánica y se extrae la capa acuosa con 50 cm³ después 25 cm³ de cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 25 cm³ de agua y después se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). De este modo se obtienen 20,6 g de aceite que se tritura con 15 cm³ de heptano y se filtra. Se obtienen de este modo 16 g de (metil-4 piperazino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina cristalizada que funde a 62-63°C.
- 5.
10. EJEMPLO 4.
- Se calienta a reflujo durante 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 10 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en 29,2 g de dietilamino-1 amino-2 propano y 25 cm³ de dimetilformamida. Se vierte sobre 200 cm³ de agua y se extrae el aceite que ha decantado por 2 veces 100 cm³ de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 2 veces 100 cm³ de agua después se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio).
- 15.
20. El aceite obtenido (16 g) se disuelve en 50 cm³ de isopropanol y se añade una solución de 13 g de ácido fumárico en 200 cm³ de isopropanol. Se filtran los cristales obtenidos y se les lava con 2 veces 20 cm³ de acetona; se obtienen 19 g de fumarato de (dietilamino-1 propil-2) amino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 172°C, después a 176°C.
- 25.

EJEMPLO 5

- Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una solución de 15 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en 34 g de dimetilamino-3 pro-
- 30.



6 MAR 1969

- pilamina y 38 cm³ de dimetilformamida. Se vierte la mezcla sobre una solución de 130 g de cloruro de sodio en 300 cm³ de agua, un aceite se separa que se extrae por 150 cm³ y después 160 cm³ de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 50 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio después se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se disuelve el aceite obtenido (19,5 g) en 100 cm³ de isopropanol. Se añade una solución de 16,3 g de ácido fumárico en 250 cm³ de isopropanol. Se filtran los cristales formados y se les lava con dos veces 10 cm³ de isopropanol después 2 veces 20 cm³ de acetona. De este modo se obtienen 25,5 g de fumarato de (dimetilamino-3 propilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 160-162°C.

EJEMPLO 6

- Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas una solución de 35 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína y 49,2 g de bencilamina en 150 cm³ de tolueno. Se recoge la suspensión así obtenida por 200 cm³ de agua y 30 cm³ de solución de sosa 4 N; se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa por 2 veces 100 cm³ de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan por 1 vez 500 cm³ y después 4 veces 200 cm³ de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los disolventes bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se disuelve el aceite obtenido en 25 cm³ de acetona después se añaden 65 cm³ en una solución de ácido sulfúrico 4 N. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 2 veces 25 cm³ de ace-



tona. De este modo se obtienen 20,8 g de sulfato de bencilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 215°C.

EJEMPLO 7.

5. Se calienta a reflujo durante 1h 30 una solución de 20,2 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y 15,9 g de yoduro de amonio en 100 cm³ de una solución etanólica de amoniaco 1,6 N. Se vierte sobre 1.000 cm³ de éter; cristaliza un producto que se filtra y lava con 2 veces 100 cm³ de éter. De este modo se obtienen 24,8 g de yodhidrato de amino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 118°C.

EJEMPLO 8

15. Se calienta bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas a 150°C una solución de 14,2 g de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y 50 g de metil-1 (amino-3 propil)-4 piperazina en 35 cm³ de dimetilformamida.
20. Se añaden a continuación 400 cm³ de agua y se filtra el ligero insoluble que ha precipitado. Se extrae la solución turbia por 3 veces 150 cm³ de cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se lavan con 100 cm³ de agua y después se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se obtienen 27 g de un aceite que se recoge por 200 cm³ de ciclohexano. La solución se filtra sobre filtro de papel y después se pasa a través de una columna que contiene 230 g de sílice. Después de paso por la columna de 5.000 cm³ de cloruro de metileno y después una mezcla de 350 cm³ de metanol y 6650 cm³ de cloruro de metileno, se vierte la sílice
- 25.
- 30.



6 11 1959

- en 300 cm³ de agua y se acidifica a pH = 1 por adición de ácido clorhídrico 12 N. Se escurre la sílice y se alcaliniza el filtrado a pH = 11 por adición de lejía de sosa 10 N. La solución acuosa turbia se filtra sobre papel y después se extrae por 3 veces 150 cm³ de cloruro de metileno. Estos extractos clorometilénicos reunidos se lavan por 100 cm³ de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se disuelve el aceite obtenido (11 g) en 35 cm³ de etanol. Se añade esta solución a una solución de 13,4 g de ácido fumárico en 185 cm³ de etanol caliente; cristaliza un producto que se separa y recristaliza en 500 cm³ de metanol. De este modo se obtienen 18 g de trifumarato de Δ (metil-4 piperazino)-3 propilamino $\bar{\gamma}$ -1 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 188-190°C.

La metil-1 (amino-3 propil)-4 piperazina puede prepararse según M. FRIEFELDER, J. Am. Chem. Soc., 82, 2386 (1.960).

20. EJEMPLO 9

- Se calienta a reflujo durante 45 minutos una solución de 50 g de yohidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína y 11 g de etanolamina en 500 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 4 veces 50 cm³ de éter dietílico; se obtienen de este modo 43,1 g de yohidrato de (hidroxi-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 184°C. Se disuelve el producto así obtenido en 2.000 cm³ de agua, se alcaliniza por adición de 50 cm³ de lejía de sosa 10 N y se extrae la fase acuosa por 2 veces 400 cm³ de acetato de etilo. La



6 Mar 1951
fase acuosa se adiciona entonces de 600 g de cloruro de sodio y 100 cm³ de lejia de sosa 10 N; se separa un aceite que se extrae por 2 veces 300 cm³ de acetato de etilo. Estos últimos extractos orgánicos se reúnen y se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). De este modo se obtienen 18,6 g de (hidroxi-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 110-111°C.

5.

EJEMPLO 10.

10.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 35 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 11,9 g de amino-2 piridina en 350 cm³ de etanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se recoge el aceite obtenido (41,9 g) por 120 cm³ de agua y 80 cm³ de lejia de sosa 10 N. Se separa un aceite que se extrae por 200 cm³ y después 100 cm³ de éter. Las capas orgánicas reunidas se lavan por 100 cm³ de agua después se secan sobre carbonato de potasio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se recoge el aceite así

15.

obtenido (25,3 g) por 240 cm³ de acetona y 25 cm³ de una solución eterea de ácido clorhídrico 4 N. Cristaliza un producto que se filtra y lava 3 veces con 10 cm³ de acetona. Se obtienen así 12,1 g de clorhidrato de (piridil-2 amino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que se descompone a 250°C.

20.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 38 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 11,9 g de monometilamina pura en 200 cm³

25.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 38 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 11,9 g de monometilamina pura en 200 cm³

EJEMPLO 11

30.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 38 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 11,9 g de monometilamina pura en 200 cm³



6 MAR.

de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 25 cm³ de etanol; de este modo se obtienen 18,9 g de yodhidrato de metilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 184°C y después a 197°C.

5. Los licores madres orgánicos se evaporan bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se recoge el residuo cristalizado por 50 cm³ de éter. Se filtra el producto cristalizado y se lava por 25 cm³ de éter. Se obtienen así 16,3 g de yodhidrato de metilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 184°C y después a 197°C.

10. Se disuelven 34 g de yodhidrato de metilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en 850 cm³ de agua y se trata la solución turbia por 2 g de negro decolorante, se filtra y alcaliniza el filtrado por adición de 25 cm³ de lejía de sosa 10 N. Se separa un aceite que se extrae por 2 veces 250 cm³ de cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio); cristaliza un producto. De este modo se obtienen 17,4 g de metilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 85°C.

EJEMPLO 12

25. Se añaden en 45 minutos 153 g de hidrato de hidrazina a una solución de 30 g de yodhidrato de metilamino-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en 300 cm³ de etanol al reflujo. Tras una hora de calefacción, se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El aceite obtenido se disuelve en 150 cm³ de agua; se separa un sólido que se filtra y lava por 2 veces 10 cm³

30.



6 MAR 1969

- de agua. Se trata la solución acuosa con negro decolorante, se filtra y alcaliniza el filtrado por adición de 30 cm³ de lejía de sosa 10 N. Se separa un aceite que se extrae por 2 veces 150 cm³ de cloruro de metileno.
5. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio); cristaliza un producto. De este modo se obtienen 11,8 g de hidrazino-1 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 58°C.
10. EJEMPLO 13
- Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 21,4 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína, de 10,8 g de dietilamino-2 propilamina al 93% y de 9,8 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 200 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 4 veces 10 cm³ de etanol helado. De esta forma se obtienen 32,6 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 propilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 223-225°C.
- 15.
20. La dietilamino-2 propilamina puede prepararse según V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta*, 26, 11732 (1.943).
- EJEMPLO 14
- Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 24,5 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína y de 10,2 g de fenil-1 etilamina en 200 cm³ de etanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y se disuelve el aceite obtenido en 50 cm³ de acetato de etilo. Tras 48 horas de reposo a 20°C, el producto cristalizado se filtra y lava por 2 veces 5 cm³ de acetato de etilo. De esta for-
- 25.
- 30.



ma se obtienen 22,6 g de yodhidrato de (fenil-1 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 185-187°C.

EJEMPLO 15

5. Se calienta a reflujo durante 1h 30 una suspensión de 30,5 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 10 g de tiosemicarbazida en 100 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 3 veces 50 cm³ de éter. De este modo se obtienen 27,5 g de yodhidrato de tiosemicarbazido-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 240-250°C con descomposición.
- 10.

EJEMPLO 16

15. Se calienta una mezcla de 46 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 15 g de trietilamina, de 16 g de clorhidrato de amino-3 propionitrilo en 180 cm³ de etanol y 90 cm³ de éter destilando el éter en 12 minutos. La solución turbia se filtra. Cristaliza un producto en el filtrado. Se le filtra y se le lava por 5 veces 10 cm³ de etanol. De este modo se obtienen 30 g de yodhidrato de (ciano-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 216-217°C tras cristalización en una mezcla de metanol-éter.
- 20.

EJEMPLO 17

25. Se calienta a reflujo durante 1 h 30 una solución de 250 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 67,5 g de amino-3 propanol en 1.500 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 2 veces 150 cm³ de etanol. De este modo se obtienen 165 g de yodhidrato de (hidroxi-3 propilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 135-136°C.
- 30.



EJEMPLO 18

6 MAR. 1969

5. Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 50 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 12,3 g de amino-1 propanol-2 en 300 cm³ de etanol. A continuación se añaden 600 cm³ de éter. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 2 veces 50 cm³ de éter. De este modo se obtienen 33,8 g de yodhidrato de (hidroxi-2 propilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 150°C. La base correspondiente funde a 104°C.
- 10.

EJEMPLO 19

15. Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solución de 13,2 g de metiltio-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 7,7 g de dietilamino-2 etilamina y de 17 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 132 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 4 veces 10 cm³ de etanol. De esta forma se obtienen 27 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 225°C.

20. La metiltio-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina puede prepararse de la manera siguiente:

25. Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión de 59 g de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbostirilo y de 113 g de yoduro de metilo en 600 cm³ de acetonitrilo. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 2 veces 25 cm³ de acetonitrilo. De esta forma se obtienen 87,5 g de yodhidrato de metiltio-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 196°C.

30. El dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbostirilo puede obtenerse por ciclación de 60 g de isotiocia-



5. nato de (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etilo en 300 g de ácido polifosfórico durante 1 hora a 60°C. La mezcla se vierte sobre 1.600 cm³ de agua; cristaliza un producto que se filtra y lava por 7 veces 350 cm³ de agua. De este modo se obtienen 58,4 g de dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarboestirilo que funde a 218°C.

10. El isotiocianato de (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etilo puede prepararse por adición, bajo agitación de 280 cm³ de lejía de sosa 10 N a una mezcla de 163 g de (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etilamina, de 84 cm³ de ácido clorhídrico 12 N y de 115 g de tiosfogeno en 900 cm³ de agua y 900 cm³ de cloruro de metileno manteniéndose la temperatura hacia 18°C y el pH en las proximidades de la neutralidad. La capa orgánica se separa y el disolvente se evapora bajo presión reducida (30 mm de mercurio).

15. El aceite residual se destila bajo presión reducida. De este modo se obtienen 185 g de isotiocianato de (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etilo hirviendo a 166-185°C bajo 0,5 mm de mercurio.

20. La (dimetoxi-3,4 fenil)-2 etilamina puede prepararse según J.C. ROBINSON y H.R. SNYDER, Organic Syntheses Coll. Vol.III p. 720 J. Wiley Edit (1.955).

EJEMPLO 20

25. Se calienta a reflujo durante 1 hora una suspensión de 25 g de yodhidrato de metiltio-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina y de 8 g de bencilamina en 250 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra. De este modo se obtienen 25,5 g de yodhidrato de bencilamino-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina
- 30.



que funde a 227-228°C.

70 1959

EJEMPLO 21

5. Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solución de 18,3 g de yodhidrato de metiltio-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 5,6 g de dimetilamino-3 propilamina y de 7,7 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 en 120 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra, lava por 3 veces 15 cm³ de etanol y recristaliza en 250 cm³ de metanol. De este modo se obtienen 24,5 g
10. de diyodhidrato de (dimetilamino-3 propilamino)-1 dimetoxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 253-254°C.

EJEMPLO 22

15. Se calienta a reflujo durante una hora una suspensión de 20 g de yodhidrato de metiltio-1 metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleina en 125 cm³ de etanol con 7,3 g de dietilamino-2 etilamina y 8,1 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N. Tras refrigeración se filtra el producto cristalizado que se lava a continuación por 3 veces 25 cm³ de etanol. Se recogen de este modo 28,8 g de cristales que funden a una temperatura superior a 260°C. Estos cristales son puestos en suspensión en 500 cm³ de agua destilada y 250 cm³ de cloruro de metileno. Se lleva el pH próximo a 11 por adición de 60 cm³ de lejía de sosa (10 N). Se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con aún 250
20. cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 cm³ de agua después se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión
25. reducida (30 mm de mercurio) y se obtienen 15,8 g de.
- 30.



- un aceite anaranjado. Este aceite se ~~disuelve~~ ^{disuelve} en 170 cm³ de isopropanol y se añaden 32 cm³ de una solución éterea de ácido clorhídrico 3,4 N. Cristaliza un producto que se filtra, lava con 2 veces 20 cm³ de isopropanol después 2 veces 40 cm³ de éter dietílico y se seca. Se recogen de esta forma 17,7 g de producto que funde de 181-183°C. Por recristalización en 70 cm³ de etanol se obtienen 16,3 de diclorhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 184-186°C.
- 5.
10. El yodhidrato de metiltio-1 metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleína puede obtenerse por adición de 29,4 g de yoduro de metilo a una solución de 33 g de metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbestirilo de 33 g de metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbestirilo en 1800 cm³ de acetona. Tras 18 horas, cristaliza un producto, que se filtra, lava con 3 veces 100 cm³ de acetona y seca. Se obtienen así 45 g de yodhidrato de metiltio-1 metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isoquinoleína, que funde a 258-260°C.
- 15.
20. Se puede preparar el metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbestirilo por adición de 68,7 g de isotiocianato de (metilendioxi-3,4 fenil)-2 etilo a 370 y de ácido polifosfórico agitando durante 1 h 30 a 35-40°C. Se vierte a continuación la mezcla reaccional en 1100 cm³ de agua refrigerando exteriormente por un baño de hielo. Cristaliza un producto que se filtra, lava con 4 veces 100 cm³ de agua y se seca. Se obtienen así 66 g de metilendioxi-6,7 dihidro-3,4 isotiocarbestirilo que funde a 216°C.
- 25.
- 30.



6 MAR 1969

- El isotiocianato de (metilendioxi-3,4 fenil)-2 etilo puede obtenerse haciendo reaccionar 79,5 g de clorhidrato de (metilendioxi-3,4 fenil)-2 etilamina en solución en 750 cm³ de agua con 43,7 g de tiofosgeno en 360 cm³ de cloruro de metileno manteniendo el pH próximo a 4 por adición progresiva de 107 cm³ de lejía de sosa 10 N. Se decanta a continuación la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con 200 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 100 cm³ de ácido clorhídrico N y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se obtiene un aceite amarillo anaranjado que cristaliza por refrigeración. De este modo se obtienen 75,2 g de isotiocianato de (metilendioxi-3,4 fenil)-2 etilo que funde hacia 30°C.

- La (metilendioxi-3,4 fenil)-2 etilamina puede prepararse según el procedimiento descrito por J.C. ROBINSON Y H.R. SNYDER, Organic Syntheses Coll. Vol. III p. 720 J. Wiley Edit. (1955).

EJEMPLO 23

- Se calienta durante 1 hora 30 una mezcla de 11,5 g de yodhidrato de cloro-7 metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína, 4,7 g de ácido yodhídrico 7,8 N y 4,3 g de dietilamino-2 etilamina en 100 cm³ de etanol. Tras refrigeración cristaliza un producto que se filtra. Se lavan los cristales con 2 veces 25 cm³ de éter y se les seca. De esta forma se recogen 12,5 g de cristales que se ponen en suspensión en 100 cm³ de agua y 100 cm³ de cloruro de metileno. Se alcaliniza por adición de 5 cm³

6 MAR. 1959



- de lejía de sosa 10 N. Se decanta la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con 50 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con 50 cm³ de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se evaporan los productos volátiles bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se obtienen 7 g de un aceite pardo que se disuelve en 60 cm³ de acetonitrilo. Se añaden entonces 13 cm³ de una solución eterea de ácido clorhídrico 4 N. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 10 cm³ de acetonitrilo, después 2 veces 10 cm³ de éter. Tras secado quedan 6,8 g de cristales que funden a 206°C. Se les disuelve en 210 cm³ de acetonitrilo al reflujo, se refrigera a 35°C y se añaden 100 cm³ de éter destilado. Tras refrigeración, se separa el producto cristalizado y se lava con 10 cm³ de éter. De este modo se obtienen 6,3 g de diclorhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 cloro-7 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 206-207°C.

- El yohidrato de cloro-7 metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleína puede obtenerse por adición de 32 g de yoduro de metilo a una solución de 14,9 g de dihidro-3,4 cloro-7 isotiocarbostirilo en 240 cm³ de acetona. Tras 24 horas a temperatura ambiente, cristaliza un producto que se filtra.

- De este modo se recogen 13,6 g de yohidrato de metiltio-1 cloro-7 dihidro-3,4 isoquinoleína.

El dihidro-3,4 cloro-7 isotiocarbostirilo puede prepararse de la manera siguiente:

- A una suspensión de 200 g de cloruro de aluminio finamente triturado en 210 cm³ de heptano normal,



6 192 1969

5. se añaden a 80°C, poco a poco, 30 g de isotiocianato de (cloro-4 fenil)-2 etilo. A continuación se vierte, tras decantación del heptano, sobre 1000 g de hielo triturado y 200 cm³ de cloruro de metileno. Se añaden aún 250 cm³ de cloruro de metileno y se separa la fase orgánica. Se extrae de nuevo con 200 cm³ de cloruro de metileno.
- Las fases orgánicas reunidas se lavan con 250 cm³ de agua y se secan sobre cloruro de calcio.
10. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Queda un residuo parcialmente cristalizado que se tritura con 50 cm³ de tetracloruro de carbono. Se filtra el producto cristalizado y se lava con 4 veces 15 cm³ de tetracloruro de carbono y 15 cm³ de éter anestésico.
15. Se obtienen así 7,6 g de cristales amarillos de dihidro-3,4 cloro-7 isotiocarboestirilo que funde a 185°C.
- El isotiocianato de (cloro-4 fenil)- etilo
20. puede obtenerse haciendo reaccionar 119 g de clorhidrato de (cloro-4 fenil)- etilamina en solución en 1000 cm³ de agua con 78 g de tiofosgeno en solución en 1000 cm³ de cloruro de metileno, manteniendo el pH en las proximidades de 5-7 por adición progresiva de 170 cm³ de lejía de sosa 10 N. Se decanta a continuación la fase orgánica, se extrae de nuevo la fase acuosa por medio de 2 veces 250 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con 500 cm³ de agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El aceite residual (124,5
- 30.

6 MAR 1969



g) se rectifica bajo presión reducida (0,07 mm de mercurio).

Se obtienen 71,4 g de isotiocianato de (cloro-4 fenil)-2 etilo que hierve a 112-120°C bajo 0,07 mm de mercurio.

5.

La (cloro-4 fenil)-2 etilamina puede prepararse según el procedimiento descrito por F. BENINGTON y coll. J. Org. Chem. 23, 1979 (1.958).

EJEMPLO 24

10.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución de 700 g de yodhidrato de metiltio-1 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 294 g de dietilamino-2 etilamina y de 330 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 7000 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con

15.

2 veces 250 cm³ de etanol después con 2 veces 500 cm³ de éter. De este modo se obtienen 887 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 204°C. Los licores orgánicos se evaporan bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y el residuo

20.

se recoge por 750 cm³ de etanol hirviente. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 2 veces 100 cm³ de etanol después 4 veces 100 cm³ de éter. Se obtienen aún 166 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 202°C.

25.

Se recogen 1048 g de este diyodhidrato por 5000 cm³ de agua, 2500 cm³ de cloruro de metileno y 420 cm³ de lejía de sosa 10 N. Se prepara la capa orgánica y reextrae la capa acuosa por 500 cm³ después 300 cm³ de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos

30.

se lavan con 1000 cm³ de agua y se secan sobre 300



6 MAR. 1969

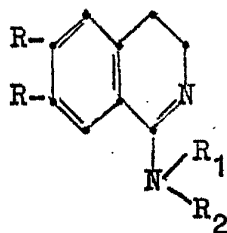
5. g de sulfato de sodio. El disolvente se evapora bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El residuo se disuelve en 1240 cm³ de etanol y se añaden 700 cm³ de solución de éter clorhídrico 6N. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 200 cm³ de etanol después con 6 veces 200 cm³ de acetona. De este modo se obtienen 606 g de diclorhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 233-234°C.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.
15. También se hace constar que el invento corresponde de unas solicitudes de Patente francesas números PV. 142.607 de 6 de Marzo de 1968, y adición PV 6900907 de 20 de enero de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
20. lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-3,4 ISOQUINOLEINA", caracterizándose por lo siguiente:
25. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:

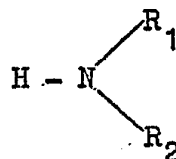


6 MAR 1969



(I)

- así como sus sales de adición con los ácidos y de sus sales de amonio cuaternario, en la que los símbolos tienen los significados siguientes: los símbolos R, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno a un radical metoxi o forman en conjunto un radical metilen-dioxi; R₁ y R₂ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, dialquilaminoalquilo, metil-4 piperazinoalquilo, aralquilo, heterocíclico nitrogenado que contenga 5 ó 6 eslabones, amino o tioureido, o forman con el átomo de nitrógeno adyacente un heterociclo de 5 a 6 eslabones que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido del grupo de los átomos de nitrógeno, de oxígeno y de azufre y eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilos, conteniendo los radicales alquilos y las porciones alquilos de los otros radicales de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general:
- 5.
- 10.
- 15.



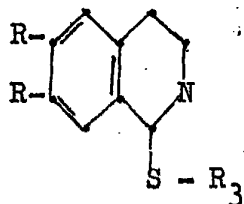
(II)

en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente sobre



6 MAR 1959

un derivado de la dihidro-3,4 isoquinoleina o una de sus sales de fórmula general:



(III)

en la que R se define como anteriormente y R_3 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

5.

2^a.- Procedimiento para la preparación de derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

10.

6 MAR 1959

Madrid,

RHONE-POULENC, S.A.

Sumario de la Memoria y Anexos
Elaborado por F. Hernández Kutz