

387500

21 ENE.



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

SC: 3666.

387500

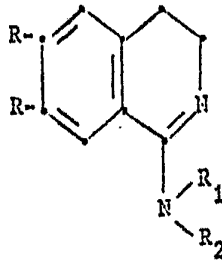
*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

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

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

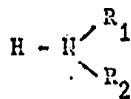
La presente invención se refiere a un  
nuevo procedimiento para la preparación de derivados  
de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:



(I)

5. en la que los símbolos R, idénticos o diferentes, representen un átomo de hidrógeno o un radical metoxi o formen en conjunto un radical metilendioxi, R<sub>1</sub> represente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R<sub>2</sub> represente un radical alquilo o dialquilaminosalquilo, conteniendo los radicales alquilos y las porciones alquilos de los restantes radicales de 1 a 5 átomos de carbono.

10. Los productos de fórmula general (I), que constituyen el objeto de la patente belga 729.413, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos como antitusivos y antifibrilantes. Pueden obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



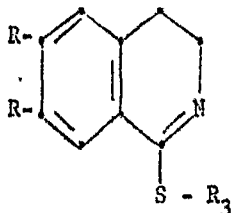
(II)

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como precedentemente, sobre un derivado de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:

- 3 - 387500



1971

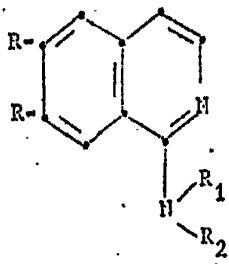


(III)

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

5.

Según la invención, los derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleína de fórmula general (I) pueden obtenerse por reducción de las isoquinoleínas de fórmula general:



(IV)

10.

en la que R,  $R_1$  y  $R_2$  se definen como precedentemente, por hidrogenación catalítica y más particularmente con hidrógeno en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el paladio sobre carbonato cálcico, bajo una presión próxima a 760 mm de mercurio y a una temperatura próxima a 20°C en un disolvente orgánico tal como el

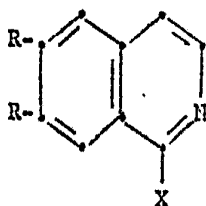
15.

etanol. De preferencia el producto de fórmula general



(IV) se utiliza en forma de sal.

Los productos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por acción de una amina de fórmula general (II) sobre un derivado de la isoquinoleína de fórmula general:



(v)

5. en la que R se define como precedentemente y X representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno.

10. Los productos obtenidos según la invención pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización o cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de estas y a continuación descomposición en medio alcalino).

15. Los productos obtenidos según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos y en sales de amonio cuaternario.

El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, ilustra el procedimiento según la invención.

EJEMPLO

20.

A una solución de 0,42 g de (dietilamino-2



- etilamino)-1 isoquinoleina en 20 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade una solución etérea de ácido clorhídrico 4 N hasta pH = 4, a continuación 0,7 g de paladio sobre carbonato de calcio que contiene 11 % en peso de paladio. Se hidrogena
5. a 25°C bajo una presión de 760 mm de mercurio durante 2 horas. Se filtra el catalizador y se lava por 2 veces con 5 cm<sup>3</sup> de etanol. Las soluciones etanolicas se reúnen y a continuación se concentran bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se recoge el aceite residual (0,61 g)
10. por 10 cm<sup>3</sup> de agua, se alcaliniza por adición de sosa 10 N hasta pH = 11. Se separa un aceite que se extrae por 2 veces con 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran bajo presión reducida
15. da (30 mm de mercurio).

Se disuelve el aceite residual (0,37 g) en 5 cm<sup>3</sup> de acetona y se vierte la solución sobre una columna de 1,2 cm de diámetro que contiene 7 g de sílice.

20. Por elución con 400 cm<sup>3</sup> de acetona se recoge una mezcla de producto de partida y de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina. A continuación por elución con 500 cm<sup>3</sup> de metanol al 2 % de amoníaco (d = 0,89) se recogen 0,25 g de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina en forma de aceite que
25. es homogéneo en cromatografía de reparto sobre capa delgada de gel de sílice [disolvente: acetona - metanol - amoníaco (25-75-2,5 en volumen); R<sub>f</sub> = 0,37].

Este aceite se disuelve en 2 cm<sup>3</sup> de etanol.

30. Se añade una solución etérea de ácido clorhídrico 4 N hasta

21 ENE 1971

- 6 - 387500

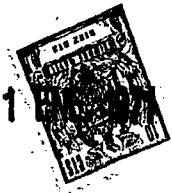
pH = 2. Cristaliza un producto que se filtra y lava por 2 veces con 1 cm<sup>3</sup> de éter; se obtienen de este modo 0,11 g de diclorohidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 233°C.

La (dietilamino-2 etilamino)-1 isoquinoleina puede prepararse según R.D. HAWORTH y S. ROBINSON, J. Chem. Soc. 777 (1948).

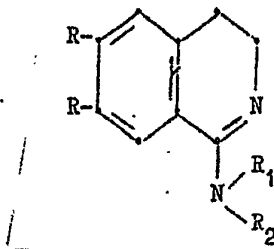
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones o mejoras de realización, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Francia con el nº 70-02.128 de 21 de enero de 1970, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-3,4 ISOQUINOLEINA; caracterizándose por lo siguiente:

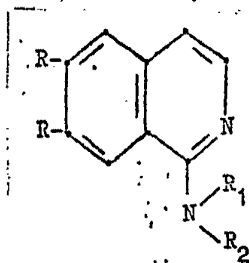
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina, de fórmula general:



387500



5. en la que los símbolos R. idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical metoxi o forman en conjunto un radical metilendioxi, R<sub>1</sub> representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo o dialquileminoalquilo, conteniendo los radicales alquilos y las porciones alquilos de los restantes radicales de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se reduce catalíticamente un derivado de la isoquinoleína de fórmula general:
- 10.



15. en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como precedentemente, en forma de base libre o en forma de sal, y a continuación se transforme eventualmente el producto obtenido en sal de adición con un ácido o en sal de amonio custer-

387500



nario.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación es un catalizador de paladio.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador es de paladio depositado sobre carbonato de calcio.

10. 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Este Memoria conste de ocho hojas escritas a máquina por una una sola cara.

Madrid, 21 ENE. 1971

RHONE-POLENC; S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmador A. GARCIA BRAVO

*for*