

389 180

12



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Ref: SG. 3702.

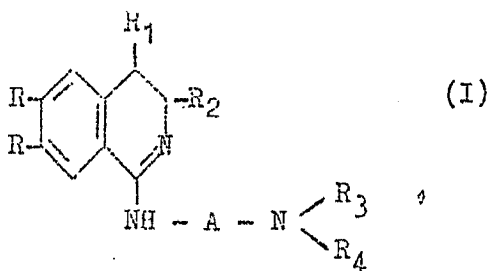
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación 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 nuevos derivados de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:

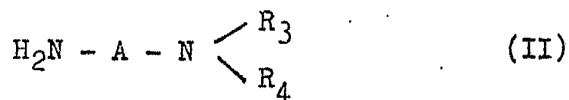




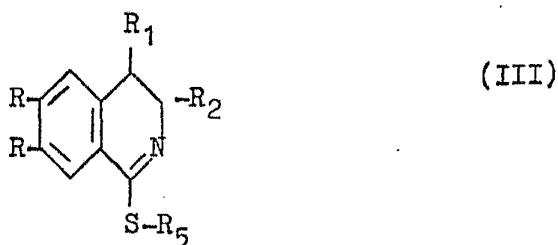
asi como a sus sales de adición con los ácidos, a sus sales de amonio cuaternario, a su preparación y a las composiciones medicinales que les contienen en estado de base y/o de sales.

5. En la fórmula (I),
- los símbolos R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi o forman en conjunto un radical metilendioxi,
 - los símbolos R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical fenilo, representando al menos uno de los símbolos R₁ y R₂ un radical fenilo,
 - el símbolo A representa un radical alquileo recto o ramificado que contenga de 1 a 5 átomos de carbono,
 - los símbolos R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo enlazarse uno de los sustituyentes R₃ y R₄ a un átomo de carbono del radical alquileo A para formar un heterociclo nitrogenado, tal como piperidilo-2, piperidilo-3 o piperidilo-4, o bien los sustituyentes R₃ y R₄ forman con el átomo de nitrógeno al cual estan enlazados un heterociclo nitrogenado con 5 ó 6 miembros que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido del grupo de los átomos de nitrógeno, de oxígeno y de azufre y eventualmente sustituido por un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, tal como pirrolidinil-1, piperidino, morfolino o metil-4 piperacinil-1.

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



en la que A, R₃ y R₄ tienen el significado anteriormente indicado, sobre un derivado de la dihidro-3,4 isoquinoleina de fórmula general:



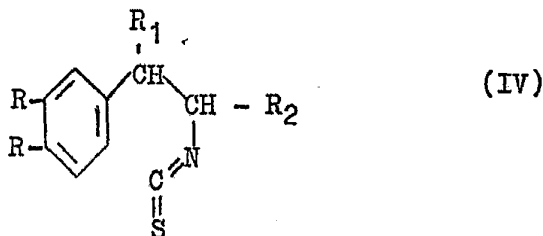
5. o una de sus sales, en particular el yodhidrato. En la fórmula general (III), R, R₁ y R₂ se definen como precedentemente y R₅ representa un radical alquilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono.

10. Cuando se utiliza un producto de fórmula general (III) en forma libre, la reacción se efectúa 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.

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



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



5. en la que R, R₁ y R₂ se definen como precedentemente, seguido de alquilación. La ciclación se efectúa generalmente por calentamiento en ácido sulfúrico o ácido polifosfórico o por acción de cloruro de aluminio en heptano normal.

10. 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 migmas y a continuación descomposición en medio alcalino). En estas operaciones la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición la de que la sal sea bien definida y fácilmente cristizable.

15.

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

20. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solu-

389 180

- 5 -



ción y se separa por filtración o decantación.

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.

5.

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 anti-aritmicos. In vitro, a concentraciones comprendidas entre 1 y 10 mg/litro, se muestran activos en el estudio del alargamiento de periodo re-

10.

fractario de las aurículas aisladas del conejo [DAWES G.S., Brit. J. Pharmacol., 1, 90 (1946)]. In vivo, los productos se han mostrado activos en el caso del conejo

15.

frente a las anomalías cardiográficas provocadas por la aconitina y en el caso de la cobaya frente a la toxicidad cardiaca de la uabaina [SEKIYA A. y VAUGHAN WILLIAMS E.M. Brit. J. Pharmacol., 21, 462 (1963)] a dosis comprendidas entre 0,5 y 10 mg/Kg i.v.

20.

Para el empleo en terapéutica humana, puede hacerse uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases, bien en estado de sales de adición o de sales de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

25.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse las sales de ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos,

30.

teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinos, metilen



bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

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

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

EJEMPLO 1

15. Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 14,8 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 5,6 g de dietilamino-2 propilamina al 96 % y de 5,5 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 85 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 10 cm³ de etanol y a continuación 3 veces 10 cm³ de éter etílico. Se obtienen de este modo 17,1 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 propilamino)-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde hacia 140°C con descomposición.

20. La dietilamino-2 propilamina puede prepararse según V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta*, 26, 1172 (1943).

25. El yodhidrato de metiltio-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleina puede prepararse de la manera siguiente:

30. Se calienta al reflujo durante 2 horas una solución de 74,4 g de fenil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleinona-1 y de 66,2 g de yoduro de metilo en 600 cm³ de acetona. Cristaliza un producto que se filtra y se lava por 100 cm³ de acetona y a continuación 100 cm³ de éter



etílico. Se obtienen de este modo 109,2 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 190-200°C con descomposición.

5. La fenil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleinona-1 puede obtenerse por ciclación de 438 g de isotiocianato-1 difenil-1,2 etano en 2200g de ácido sulfúrico concentrado ($d = 1,83$) durante 1 hora a 55°C. La mezcla se vierte sobre 2000 cm³ de agua, 4000 g de hielo picado y 2000 cm³ de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 2 veces con 2000 cm³ de cloruro de metileno.
- 10.

15. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 2000 cm³ de agua, 2000 cm³ de una solución al 4 % de bicarbonato de sodio, 2000 cm³ de agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico. Tras filtración, se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se disuelve el residuo (187 g) en 1800 cm³ de benceno y se vierte la solución sobre una columna de 7,5 cm de diámetro que contenga 1800 g de sílice. Por elución con 5400 cm³ de benceno al 10 % de acetato de etilo se recogen 95 g de fenil-3 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleinona-1 que funde a 135-138°C.
- 20.

25. El isotiocianato-1 difenil-1,2 etano puede prepararse según I.A. KAYE y C.L. PARRIS, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1566 (1952).

EJEMPLO 2

30. Se calienta al reflujo durante 2 horas una solución de 7,6 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleina, de 2,7 g de (amino-2 etil)-1 pirrolidina al 92 % y de 2,9 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en



45 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 2 veces 10 cm³ de éter etílico. Se obtienen así 9,6 g de diyodhidrato de fenil-3 [(pirrolidinil-1)-2 etilamino]-1 dihidro-3,4 isoquinoleína, que funde a 196°C.

5. La (amino-2 etil)-1 pirrolidina puede prepararse según J. Van ALPHEN, Rec. Trav. Chim., 58, 1105 (1939).

EJEMPLO 3

10. Se calienta al reflujo durante 2 horas una solución de 14,8 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleína, de 5 g de dietilamino-2 etilamina y de 5,5 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 85 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se filtra y lava con 10 cm³ de etanol y a continuación 2 veces con 20 cm³ de acetona. Se obtienen de este modo 17,2 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 etilamino)-1 fenil-3 dihidro-3,4 isoquinoleína que funde a 212°C.

15.

EJEMPLO 4

20. Se calienta al reflujo durante 9 horas una solución de 38,1 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleína, de 14,1 g de etil-1 amino-3 piperidina y de 14,1 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 500 cm³ de etanol. Se evapora el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) y el residuo obtenido se trata por 250 cm³ de agua, 100 cm³ de lejía de sosa 10 N y 250 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se separa por decantación y a continuación se extrae por 300 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se extraen por 450 cm³ de ácido metanosulfónico N. Los extractos ácidos se alcalinizan por adición de 100 cm³ de lejía de sosa 10 N y el aceite que se forma se extrae por 450 cm³

25.

30.

389 180 12



- de cloruro de metileno. La fase orgánica se separa, se lava por 100 cm^3 de agua destilada y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio) se obtienen 14 g de un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en 120 cm^3 de acetato de etilo y la solución obtenida se trata por 0,2 g de negro decolorante y a continuación se filtra. A esta solución se añaden 4,1 g de ácido maleico en solución en 120 cm^3 de acetato de etilo. Cristaliza un producto que se separa por filtración y se lava por 50 cm^3 de éter etílico. Se recogen de este modo 15,5 g de un producto que, tras 2 recristalizaciones en 250 cm^3 y a continuación 150 cm^3 de metiletilcetona proporciona 11,2 g de maleato de (etil-1 piperidil-3) amino-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 160°C .
- El yodhidrato de metiltio-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleina puede prepararse por calentamiento al reflujo durante una hora de una solución de 155,6 g de fenil-4 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleinaciona-1 y de 61 cm^3 de yoduro de metilo en 1300 cm^3 de acetona. Cristaliza un producto que se separa por filtración, se lava por 100 cm^3 de acetona y 100 cm^3 de éter etílico y se seca. Se obtienen de este modo 130,4 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 185°C .
- Se puede preparar la fenil-4 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleinaciona-1 por adición de 472 g de difenil-1,1 isotiocianato-2 etano con 1400 cm^3 de ácido sulfúrico al 97% mantenido a 30°C y agitando durante aun una hora a 40°C . Se vierte a continuación la mezcla reaccional en una mezcla de 3000 cm^3 de agua destilada y de 3,5 kg de hielo. El



- producto que precipita se extrae por 6000 cm³ de cloruro de metileno. La fase orgánica se separa, se lava sucesivamente por 2000 cm³ de agua destilada, 2000 cm³ de sosa N y 4000 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato sódico, se trata por 20 g de negro decolorante, a continuación se filtra. Se evapora a continuación el disolvente bajo presión reducida (30 mm de mercurio). El producto obtenido se trata por 3000 cm³ de isopropanol al reflujo. Por filtración se separa un insoluble amarillo,
5. a continuación se trata el filtrado por 20 g de negro decolorante. Tras filtración y refrigeración, cristaliza un producto anaranjado que se separa por filtración, se lava con 100 cm³ de isopropanol y a continuación 300 cm³ de óxido de isopropilo, y se seca. Se obtienen de este modo 155,6 g de fenil-4 tetrahidro-1,2,3,4 isoquinoleina-
10. tiona-1 que funde a 128°C.
- Se puede preparar el difenil-1,1 isotiocianato-2 etano añadiendo 580 cm³ de lejía de sosa 10 N a una mezcla vigorosamente agitada de 474 g de clorhidrato de difenil-2,2 etilamina disueltos en 5000 cm³ de agua destilada y de 164 cm³ de tiosfogeno disueltos en 2500 cm³ de cloruro de metileno. Durante la adición de la lejía de sosa la temperatura se mantiene en las proximidades de 10°C y el pH se mantiene inferior a 8. Se agita aún durante una hora en las proximidades de 3°C y a continuación se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa por 2 veces 750 cm³ de cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente por 750 cm³ de ácido clorhídrico N, 750 cm³ de agua destilada, 750 cm³ de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 2
15. 20. 25. 30.



5. veces 750 cm³ de agua destilada. Tras secado sobre sulfato de sodio y tratamiento por 30 g de negro decolorante, el disolvente se evapora bajo presión reducida (30 mm de mercurio). Se obtienen de este modo 477 g de difenil-1,1 isotiocianato-2 etano.

La difenil-1,1 etilamina puede prepararse según el procedimiento descrito por H. LETTRE y H. WICK, Ann. 603, 189 (1957).

10. La etil-1 amino-3 piperidina puede prepararse según el procedimiento descrito por M. ASANO y K. TOMITA, J. Pharm. Soc. Japan, 68, 224 (1948).

EJEMPLO 5

15. Se calienta al reflujo durante 2 horas una solución de 20 g de yodhidrato de metiltio-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleina, 7,6 g de dietilamino-2 propilamina y 7,5 cm³ de ácido yodhídrico 7,8 N en 200 cm³ de etanol. Por refrigeración cristaliza un producto blanco que se separa por filtración y se lava por 10 cm³ de etanol y 60 cm³ de éter etílico. Se obtienen de este modo 23,2 g de producto que funde con descomposición entre 175 y 180°C. Tras 20. recristalización en 140 cm³ de etanol, se obtienen 12,1 g de diyodhidrato de (dietilamino-2 propil)amino-1 fenil-4 dihidro-3,4 isoquinoleina que funde a 175°C con descomposición.

25. La dietilamino-2 propilamina puede prepararse según V. PRELOG, Helv. Chim. Acta, 26, 1172 (1943).

- N O T A -

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente in



389 180

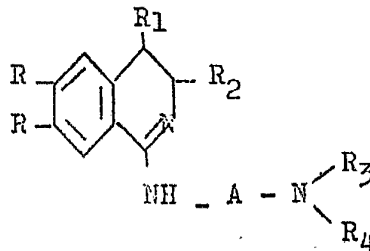
12 MAR 1970



5. dicadas, sus susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 12 de marzo de 1.970, bajo el número 70.08.832, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la ausencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA DIHIDRO-3,4-ISOQUINOLEINA;

10. caracterizándose por lo siguiente:

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



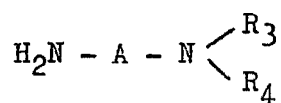
15. en la que:

- los símbolos R, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical metoxi o forman en conjunto un radical metilendioxi,
- los símbolos R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan

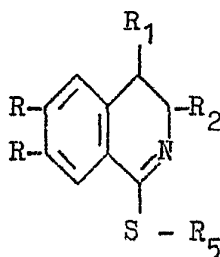




- un átomo de hidrógeno o un radical fenilo, representando al menos uno de los símbolos R_1 y R_2 un radical fenilo, - el símbolo A representa un radical alquileno recto o ramificado que contenga de 1 a 5 átomos de carbono,
5. - los símbolos R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo enlazarse uno de los sustituyentes R_3 y R_4 a un átomo de carbono del radical alquileno A para formar un heterociclo nitrogenado, tal como piperidilo-2,
10. piperidilo-3 o piperidilo-4, o bien los sustituyentes R_3 y R_4 forman con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un heterociclo nitrogenado con 5 o 6 miembros que contenga eventualmente un segundo heteroátomo elegido del grupo de los átomos de nitrógeno, de oxígeno y de azufre
15. y eventualmente sustituido por un radical alquilo que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos y sus sales de amonio cuaternario, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general:



20. en la que, A, R_3 y R_4 se definen como precedentemente, sobre un derivado de la dihidro-3,4 isoquinolina de fórmula general:



~~Handwritten scribble or signature.~~



- en la que R, R₁ y R₂ tienen el significado anteriormente indicado y R₅ representa un radical alquilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, o una de sus sales, y a continuación se transforma eventualmente la base obtenida en sal de adición con un ácido o una sal de amonio cuaternario.
- 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.

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

12 MAR. 1971

Madrid

RHONE-POULENC S.A.

I. BOMEZ ACEBO Y MODEI
w. p. Firmador F. Hernández Ruiz