

4 0 6 1 3 4

- 1 SET. 1972

P.- 51.774

HOE 71/F229

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AG. VORMALS MEISTER LUCIUS &  
BRÜNING

entidad alemana

Int. Cl.: C07D//A61K

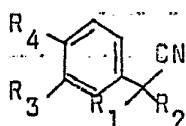
establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,4-DIHIDRO-  
-2H-ISOQUINOLEIN-1-TIONAS"

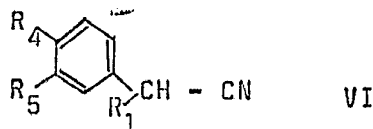
(Clase Internacional C07d)



pueden ser preparadas por hidrogenación catalítica de los correspondientes nitrilos V



Estos nitrilos de la fórmula general V pueden ser preparados por ejemplo por alcoholación de los correspondientes difenilacetoneitrilos o cianuros de bencilo VI



(R<sub>1</sub> = H o fenilo) por alcoholación con un halogenuro de alcoholo en presencia de amida de sodio en un disolvente inerte, por ejemplo de acuerdo con el método descrito en Liebigs Annalen volumen 561 (1949) páginas 52 y siguientes (aquí designado como método A). La preparación de difenilacetoneitrilos, que llevan sustituyentes en uno de los anillos fenilo se hace posible según un procedimiento de T. Kametani y otros, J. Org. Chem. 36, 327 (1971). En este caso se hacen reaccionar orto-halógenoalcoxibencenos con NaNH<sub>2</sub> en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno o tetrahydrofurano para formar los correspondientes deshidrobencenos, que reaccionan por adición "in situ" con cianuro de bencilo y proporcionan los deseados derivados sustituidos (método B). En la tabla 1 se especifican los nitrilos representados con indicación del método utilizado.

15

20

25

Tabla 1.

	<u>Nitrilo</u>	<u>Método</u>	<u>P. de eb. o p. de f.</u>
	1-ciano-1,1-difenilpropano	A	183°C/13 mm
5	1-ciano-1,1-difeniletano	A	130-134°C/0,1 mm
	4-ciano-4,4-difenilbut-1-eno	A	122-129°C/0,1 mm
	1-ciano-1,1-difenil-3-metil-		
	butano	A	145-147°C/0,3 mm
	1-ciano-1,1-difenil-pentano	A	168-170°C/0,4 mm
10	1-ciano-1,1-difenil-heptano	A	154-158°C/0,02 mm
	1-ciano-1,1,2-trifeniletano	A	p. de f.: 123-124°C
	*1-ciano-1,2-difeniletileno:		p. de f. 85-87°C
	3-etoxifenil-fenilacetónitrilo	B	p. de f.: 55°C
	1-ciano-1-(3' -etoxifenil)-1-		
15	-fenil-propano	B, A	155-160°C/0,5 mm
	1-ciano-1-etil-1-(3' -metoxi		
	fenil)-propano	A	148-152°C/0,9 mm
	1-ciano-1-etil-1-(3' ,4' -meti		
	lendioxifenil)-propano	A	138-145°C/0,9 mm
20	1-ciano-1-fenil-ciclopentano	A	90°C/0,5 mm
	1-ciano-1-(3' ,4' -metilendiox		
	ifenil)-ciclopentano	A	160-165°C/0,5 mm

X) De acuerdo con Org. Synth. 29, 83 (1949).

25 Los nitrilos (V) así preparados son hidro-  
genados luego, por ejemplo, en etanol o metanol satu-  
rado con amoníaco con níquel Raney en calidad de cata-  
lizador, a una presión de 70 - 120 atmósferas manomé-  
\* de acuerdo con Org. Synth. 29,83 (1949)

tricas y a 100-125°C durante 8 a 36 horas para formar las aminas (IV). Se trabaja convenientemente de acuerdo con la prescripción indicada en Org. Synth. 23, 71 (1943). Las aminas (IV) preparadas se indican en la Tabla 2.

5

Tabla 2.

<u>Amina</u>	<u>P. de f. / P. de eb.</u>
2,2-difenilbutilamina	.HCl p. de f.: 191-193°C
2,2-difeniletilamina	.HCl p. de f.: 168-169°C
2,2-difenilpropilamina	.HCl p. de f.: 260-262°C
10 2,2-difenilpentilamina	.HCl p. de f.: 205-208°C
2,2-difenil-4-metil-pentilamina	.HCl p. de f.: 193-197°C
2,2-difenil-hexilamina	.HCl p. de f.: 188-190°C
2,2-difeniloctilamina	.HCl p. de f.: 142-146°C
2,2,3-trifenilpropilamina	.HCl p. de f.: 310°C
15 2,3-difenilpropilamina	.HCl p. de f.: 194-197°C
2-(3'-etoxifenil)-2-feniletilamina	.HCl p. de f.: 165-168°C
2-(3'-etoxifenil)-2-fenilbutilamina	.HCl p. de f.: 173°C
20 2-etil-2-(3'-metoxifenil)-butilamina	.HCl p. de f.: 183-184°C
2-etil-2-(3',4'-metilendioxi fenil)-butilamina	p. de eb. 115-120°C (0,4 mm)
Ciclopentil-1-fenil-1-metilamina	.HCl p. de f.: 182°C
25 Ciclopentil-1-(3',4'-metilendioxi fenil)-metilamina	p. de f.: 60°C

	4-metoxi -2,2-difenil -n-butilamina	169-175°C/1,5 mm
	4-etoxi-2,2-difenil -n-butilamina	158-164°C/0,1 mm
	2-metil -2- Fenil-n-butilamina	, HCl p.de f. 176-178°C
	2-etil-2-fenil -n-hexilamina	HCl " 160-167°C
5	2-metil-2-fenil -n-octilamina	, HCl " <20°C

Para la preparación de las aminas de la formula IV que en el transcurso ulterior de la reacción proporcionan derivados de isoquinoleína sustituidas en la posición 3 se puede partir, por ejemplo, de acetonitrilo de difenilo que se hace reaccionar de modo descrito en "Org. Synth. Coll. Vol 3, 562 (1951) con un compuesto de Grignard para formar una cetona o se puede partir, por ejemplo, de cloruro de ácido difenilacético que al ser reaccionado con un compuesto orgánico de cadmio también proporciona una cetona. Las cetonas así obtenidas se reducen de manera por sí conocida por ejemplo con hidrógeno en presencia de amoníaco y bajo presión para formarlas aminas de la formula IV deseadas.

Según dichos metodos fueron obtenidos:

	1,1-difenil-butil-amina-2	punto de ebulición 138-145°C/2mm
20	1,1-difenil-hexil-amina-2,	punto de fusión 61°C

Las aminas de la formula IV son transformadas luego, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, en derivados del ácido isotiocianico aptos para el cierre de anillo de fórmulas IIa y IIb. La preparación de los isotiocianatos IIb se efectúa por ejemplo de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 81, (1959) página 4328.

\* por ejemplo de acuerdo con Org. Synth. Coll. vol. 3,601 (1957)

Las aminas (IV) son transformadas en este caso, con  $CS_2$  y una base (por ejemplo trietilamina) en presencia de ésteres de ácido clorofórmico, en ésteres de ácido ditiocarbámico, que con un exceso de base (por ejemplo trietilamina) proporcionan los correspondientes isotiocianatos. O bien, se hace reaccionar la amina (IV) o su clorhidrato con tiofosgeno en presencia de una base tal como  $Na_2CO_3$  o  $CaCO_3$  en medio acuoso (véase Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", volumen IX, 875 (1955)).

Para la preparación de ésteres de ácido tiocarbámico (IIa,  $Y=OR$ ) se parte del modo más conveniente de los isotiocianatos (IIb), que se hacen reaccionar con un alcohol o un alcoholato para formar los compuestos deseados a temperaturas entre  $20^\circ C$  y  $80^\circ C$  sin disolvente o con el alcoholato disuelto en el correspondiente alcohol. Estos métodos están descritos por ejemplo en J. Am. Chem. Soc. 77, 581 (1955) o 65, 900, (1943).

De igual modo, se pueden obtener los ésteres de ácido ditiocarbámico (IIa,  $Y = S-R$ ) a partir de los isotiocianatos (IIb) por reacción con mercaptanos. En este caso se procede disolviendo el mercaptano en lejía de sosa al 20-30% y añadiendo gota a gota el isotiocianato y acidificando a continuación, (véase Chem. Abstr. (1910), 910).

Para la preparación de las tioureas (IIa,  $Y = NH_2$ ) se parte por ejemplo bien sea de la amina (IV),

que se hace reaccionar con tiocianato de amonio en agua en presencia de un ácido mineral (por ejemplo HCl) a temperatura elevada para formar la tiourea (véase Arzneimittel Forschg. 2, 125 (1952)) - se puede trabajar también en un disolvente inerte, por ejemplo clorobenceno, que está saturado con HCl - o se hace reaccionar el isotiocianato (IIb) a la temperatura ambiente en solución alcohólica acuosa de amoníaco para formar la tiourea (véase Chem. Ber. 80, 275 (1947)).

Para la preparación de las tioureas diferentemente sustituidas (IIa, Y = NH-R) se siguen las indicaciones de J. Am. Chem. Soc. 51, 1909 (1929), haciendo reaccionar la amina (IV) a reflujo con un isotiocianato, o el isotiocianato (IIb) con una amina sin disolvente o disuelta en alcohol. Para tioureas (IIa, Y = NRR') el isotiocianato (IIb) es hecho reaccionar con una amina secundaria a 0°C o bajo reflujo en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, clorobenceno o acetato de etilo (véase Chem. Ber. 28, 2935 (1895)).

A los compuestos preferidos de la fórmula IIa pertenecen ésteres de ácido tiocarbámico (Y = O-alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono O-fenilo así como derivados de tiourea con Y = N-alcoholo (1-4 átomos de carbono), N-fenilo. La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento a) se efectúa de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Los compuestos de las fórmulas IIa o IIb se hacen reaccionar en presencia de un catalizador con o sin presencia de un disolvente. En cali-

dad de catalizadores entran en consideración sobre todo catalizadores anhidros o prácticamente anhidros, por ejemplo ácido polifosfórico, oxiclорuro de fósforo o ácido sulfúrico concentrado o ácidos de Lewis, tales como por ejemplo  $AlCl_3$ . En calidad de disolvente entran en consideración - en el caso en que se utilicen en efecto para la reacción - disolventes orgánicos anhidros inertes, por ejemplo hidrocarburos clorados tales como por ejemplo  $CCl_4$  o tricloroetileno, además  $CS_2$  o hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno. Las temperaturas utilizadas dependen de los reactivos empleados y varían entre  $-15^\circ C$  y  $150^\circ C$ . Los compuestos de partida de la fórmula III para el modo de procedimiento b) son preparados también según métodos de por sí conocidos. Como sustancias de partida entran en consideración compuestos que corresponden a las fórmulas generales IIa y IIb, pero que en lugar del azufre contienen un átomo de oxígeno, es decir derivados de ácido isocianico correspondientes a la fórmula IIb, ureas y derivados de ácido carbámico correspondientes a la fórmula IIa, en que en cada caso en lugar de azufre está contenido un átomo de oxígeno.

La preparación se efectúa análogamente a partir de las aminas de la fórmula IV.

Los isocianatos son preparados por ejemplo partiendo de las aminas (IV) con fosgeno en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, acetato de etilo o clorobenceno. Se sigue convenientemente la pres-

cripción indicada en Org. Synth. Coll. Vol. II, 453 (1943) o en Liebigs Ann. Chem. 562, 105, 106 (1949).

5 Los ésteres de ácido carbámico (Y =OR) son preparados del modo más sencillo de acuerdo con un método modificado descrito en Org. Synth. Coll. Vol. II, 278 (1943). En presencia de una base (por ejemplo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o NaOH), la amina es hecha reaccionar con un éster de ácido clorofórmico en un disolvente inerte tal como tolueno, benceno, clorobenceno, acetato de etilo o un 10 hidrocarburo clorado tal como  $\text{CCl}_4$ , a temperatura elevada. O bien se parte de los isocianatos (Iib) y se les calienta con la cantidad calculada de alcohol con o sin adición de un disolvente inerte (benceno, acetato de etilo, por ejemplo) (véase J. Am. Chem. Soc. 62, 218 15 (1940).

Para la preparación de las ureas se hace uso por ejemplo de la proscripción de J. Am. Chem. Soc. 51, 1797 (1929). En este caso la amina (IV) es hecha reaccionar con nitrourea en agua o en una mezcla de agua y 20 alcohol a la temperatura ambiente o bajo moderado calentamiento para formar la urea. Ureas alcoholadas (Y = NHR ó NRR') son preparadas a partir de los isocianatos (Iib) con una amina primaria o secundaria en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, clorobenceno o 25 un hidrocarburo clorado alifático de acuerdo con R. 51, 432 (1932).

Para la transformación de los compuestos de la fórmula III en los correspondientes derivados sulfu

rados de la fórmula I de acuerdo con el modo de procedimiento b) se utilizan reacciones de por sí conocidas. Es especialmente apropiada la reacción con  $P_4S_{10}$  en piridina o tolueno con o sin adición de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo CaO o se procede haciendo reaccionar el compuesto (III) con  $PCl_5$  en piridina, benceno o tolueno para formar el cloruro de imida, que con  $H_2S$  o una tiourea, eventualmente después de hidrólisis de la sal de isotiouronio formada como intermedio, proporciona compuestos de la fórmula I.

3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tionas no sustituidas y 3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tionas sustituidas en posición 4 con un radical alcoholo, fueron citadas en la DQS número 1.911.519 por primera vez como productos intermedios en la preparación de sustancias activas sobre la presión sanguínea. Por el contrario, las 3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tionas, que en posición 4 llevan al menos un radical arilo o dos sustituyentes alcoholo, son nuevos compuestos.

En calidad de compuestos de acuerdo con el invento, aparte de los citados en los ejemplos se pueden preparar preferiblemente los siguientes:

- 4-fenil-4-isopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-sec-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(pentil-3')-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(2'-metil-butil-1')-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;

- 4-fenil-4-(3' -metil-butil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(n-pentil-2' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona
- 5 4-fenil-4-(3' -metil-butil-2)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(2' , 2' -dimetil-propil)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(n-pentil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 10 4-fenil-4-(n-hexil-2' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(n-hexil-3' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 15 4-fenil-4-(2' -metil-n-pentil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(3' -metil-n-pentil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(2' -metil-n-pentil-3' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 20 4-fenil-4-(4' -metil-n-pentil-2' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(2' , 2' -dimetil-n-butil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 25 4-fenil-4-(3' , 3' -dimetil-n-butil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-fenil-4-(3' , 3' -dimetil-n-butil-2' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;

- 4-fenil-4-(2' -etil-n-butil-1' )-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4-espiro-1' -ciclohexano-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 5 4,4-di-(n-propil)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4,4-di-isopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4,4-di-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 4,4-di-sec-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 10 6-metoxi-4,4-di-n-propil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 6-metoxi-4,4-di-isopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 6-metoxi-4,4-di-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 15 6-metoxi-4,4-di-sec-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 6,7-metilendioxi-4,4-di-n-propil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.
- 20 6,7-metilendioxi-4,4-di-isopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 6,7-metilendioxi-4,4-di-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona;
- 25 6,7-metilendioxi-4,4-di-sec-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.
- 3-isopropil-4-fenil-3,4 dihidro-2H-1-isoquinolein -1-tiona
- 4-etoximetil-4-fenil-3,4 dihidro-2H-1-isoquinolein -1-tiona
- 4-etilmercaptoetil-4-fenil-3,4 dihidro-2H-1-isoquinolein -1-tion

Estos compuestos de acuerdo con el invento tienen valiosas propiedades terapéuticas. Además de un efecto antiflogístico y hipoglicémico producen, sobre todo, una disminución del nivel de colesterolina y de triglicéridos en el suero. Este último efecto es explicado con más detalle en lo que sigue.

Es sabido en general que un contenido acrecentado de grasas en la sangre es el factor de riesgo más esencial para que se originen enfermedades cardíacas coronarias. De modo enteramente general, elevados índices de lípidos en el suero son importantes factores de riesgo para que se originen fenómenos de arteriosclerosis incluso de otras localizaciones, no sólo en la zona de los vasos coronarios. Para la profilaxia y la terapia de la aterosclerosis, especialmente en la zona de los vasos coronarios del corazón, corresponde por lo tanto una extraordinaria importancia a la disminución de elevados niveles de lípidos en el suero. Las sustancias descritas arriba con más detalle son capaces de disminuir niveles de lípidos en el suero normales y acrecentados en el animal, de tal modo que son útiles en el tratamiento y profilaxia de enfermedades arterioscleróticas en hombres y en animales, especialmente en la zona de los vasos coronarios, pero también en otras regiones de vasos. Las propiedades de disminución de los lípidos de los compuestos de acuerdo con el invento son muy sorprendentes, dado que compuestos con estructura similar no han sido conocidos hasta ahora como agentes

de disminución de los lípidos.

Los compuestos indicados, junto con una toxicidad extraordinariamente baja en términos comparativos, se muestran activos como agentes hipolipidémicos en los siguientes modelos de animales:

1.- Ratas macho con contenido normal de lípidos en el suero. Los valores indicados en las tablas representan las variaciones de las concentraciones en el suero de determinadas clases de lípidos después de un tratamiento durante una semana en diferentes dosificaciones diarias allí indicadas. La administración se efectuó por vía peroral con la sonda de garganta en una dosificación de 100, 30, 10 o 3 mg/kg/día. En general se tomó sangre antes y después del tratamiento y se determinó en el suero la concentración de colesterolina de acuerdo con el método de LAUBER y RICHTERLICH, la concentración de triglicéridos se determinó de acuerdo con el método de EGGSTEIN y KREUTZ, y la concentración de los fosfolípidos de acuerdo con el método de BOEHRINGER/Mannheim. En los ejemplos indicados en la siguiente tabla 3, las variaciones de lípidos en el suero que aparecen como consecuencia del tratamiento con las sustancias se definen del siguiente modo:

a) Las variaciones porcentuales del valor posterior del grupo tratado, referido al valor anterior del grupo tratado, estableciéndose en 100% el valor anterior;

y

b) la variación del valor posterior del grupo

tratado con referencia al valor posterior de un grupo  
testigo no tratado que se utilizó simultáneamente, es-  
tableciéndose como 100% el grupo testigo no tratado. El  
valor delante de una línea transversal representa por  
5 lo tanto la variación porcentual en comparación con el  
valor de partida, y el valor después de una línea trans-  
versal representa la variación porcentual del grupo de  
preparado, referido a un grupo testigo no tratado.

10 2.- También en ratas hembras, ovariectomiza-  
das son activos los compuestos como hipolipidémicos.

15 3.- La hipertriglicéridemia inducida por car-  
bohidratos, provocada por administraciones de fructosa,  
de las ratas machos se disminuye intensamente en compa-  
ración con testigos no tratados mediante un tratamiento  
previo durante 3 días con las sustancias indicadas.

20 4.- Las sustancias son capaces en grados di-  
ferentes de disminuir el contenido de lípidos del hígao-  
do. En los ejemplos indicados se especifica la dismi-  
nución porcentual de lípidos individuales en los hígao-  
dos de ratas machos, referido a animales testigo no tra-  
tados. Las sustancias indicadas fueron administradas por  
vía peroral durante 16 días en una dosificación de  
30 mg/kg/día.

Tabla 3

Ejemplo No

	1.)	2.)	13.)	9.)	12.)
DL <sub>50</sub> ratón p.o. (mg/kg)	>8000	1500	>8000	2300	350
Hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos de la rata ♂					
100 mg/kg	-68%	-82%	-16%	-69%	-65%
33,3 "	-65	-75			-45
10,0 "	-54	-40	-7	-17	-12
3,3 "	-40	-8			-7
Rata ♂ normolipémica					
100 mg/kg	-19/-12	-12/	-22/-8		-31/-15
Colesterina	-79/-60	-49/	-66/-31		-69/-46
Triglicéridos					
30 mg/kg	-13/	-12/-12	-10/	-4/-2	-21/-13
Colesterina	-54/-56	-56/-47	-29/-12	-48/-30	-48/-40
Triglicéridos	/-15	/-8	/-4		
Fosfolípidos					
10 mg/kg	-8/-18	-12/-5		-8/+1	+3/
Colesterina	-23/-14	-41/-20		-17/	-4/
Triglicéridos					
3 mg/kg	-15/-19	-11/-3	-9/-11		
Colesterina	-17/-15	-15/-19	-10/-16		
Triglicéridos					
Rata ovariectomizada					
100 mg/kg	-14/	-5/	-34/	-17/	-30/
Colesterina	-64/-48	-48/-41	-14/-8		-21/-10
Triglicéridos					
30 mg/kg	-9/-18	-11/-18	-9/-16		-5/-14
Colesterina	-56/-30	-32/-49	-25/-17		-16/-22
Triglicéridos	/-12	/-21			
Fosfolípidos					
Lípidos en el hígado					
16 aplicaciones	/-16		/-15		/-3
Colesterina	/-35		/-41		/-3
Triglicéridos	/-7		/-22		/-8
Fosfolípidos					

Los nuevos compuestos pueden ser administra-  
dos bien sea sólo bien sea con excipientes farmacológi-  
camente aceptables. En este caso se prefiere una forma  
de administración oral. Para este fin, los compuestos  
5 activos son mezclados con sustancias de por sí conoci-  
das y son llevados por medio de métodos de por sí cono-  
cidos a formas de administración apropiadas, tales co-  
mo tabletas, cápsulas enchufables, suspensiones acu-  
sas u oleosas, o soluciones acuosas u oleosas. En cali-  
10 dad de excipientes inertes se pueden utilizar por ejem-  
plo carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz...  
con adición de otras sustancias, tales como por ejemplo  
estearato de magnesio. En este caso la preparación se  
puede efectuar en forma tanto de granulado seco como  
15 de granulado húmedo. Como sustancias excipientes oleo-  
sas o disolventes oleosas entran en consideración espe-  
cialmente aceites animales y vegetales tales como por  
ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao.  
Como dosis individuales entran en consideración las de  
20 aproximadamente 1-200 mg/kg/día.

Una forma de administración especial de los  
nuevos compuestos se encuentra en la combinación con  
otras sustancias activas. Junto con otras sustancias  
apropiadas pertenecen a éstas sobre todo:

25 Agentes antidiabéticos tales como por ejemplo  
Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid o agentes circu-  
latorios en el sentido más amplio, pero especialmente  
agentes dilatadores de la coronaria tales como Chromo-

mar o Prenylamin, y sustancias que disminuyen la presión sanguínea tales como reserpina, alfa-metil-Dopa (alfa-metil-dihidroxifenilalanina) o Clonidine, otros agentes de disminución de lípidos tales como Clofibrat, psicofármacos tales como por ejemplo Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamate así como vitaminas.

Ejemplos:

1.- 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona  
a) Ester etílico de ácido N-(2,2-difenil-n-  
-butil)-carbámico.

65,4 g (0,25 moles) de clorhidrato de 2,2-difenilbutilamina son suspendidos en 650 ml de tolueno y se añaden 71,6 g (0,68 moles) de carbonato de sodio anhidro. Bajo agitación se añaden gota a gota 46,4 g (0,43 moles) de cloroformiato de etilo y se pone en ebullición a continuación durante 5 horas bajo reflujo. Se filtra con succión del material inorgánico y se concentra el filtrado en vacío. El residuo es recristalizado en éter de petróleo.

Rendimiento: 67,1 g (90% de la teoría). P. de f. : 67-69°C. P. de eb. <sub>0,3</sub>: 182-185°C.

b) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

59,4 g (0,2 moles) de éster etílico de ácido N-(2,2-difenil)-butil-carbámico son incorporados en 500 g de ácido polifósforico agitado caliente (a 130°C), de tal modo que la temperatura permanece entre 130 y 140°C. Se mantiene la temperatura durante 10 minutos en 140°C y después de enfriamiento se vierte a 70-80°C

en 2,0 litros de agua helada. Después de dejar reposar durante la noche se separa el agua por decantación y el residuo se extrae dos veces con agua. La resina no disuelta es recogida en benceno, es secada y concentra  
5 da en vacío. El aceite remanente es disuelto en aproximadamente 40 ml de metanol y es llevado a cristalización por adición de cristales de inoculación. Después de recristalización en metanol, el producto es secado en vacío a 70-75°C.

10 Rendimiento: 24,4 g (48% de la teoría). P. de f.: (114°C sinterización) 118-121°C.

c) 3-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

15 22,6 g (90 milimoles) de 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona son disueltos en 35 ml de piridina y se añaden bajo agitación 9,0 g (40 milimoles) de pentasulfuro de fósforo. La solución es calentada a reflujo durante 4 horas y después del enfriamiento es vertida en 400 ml de agua. Con lejía de potasa al 10% se ajusta a pH 8-8,5 y se agita posteriormente durante 4 horas. Después de la filtración con succión se lava posteriormente con agua. El producto es secado en aire y es recristalizado en etanol/dimetilformamida (4:1).

25 Rendimiento: 11,2 g (47% de la teoría). P. de f. 171-173°C (168°C, sinterización).

d) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

5,0 g (20 milimoles) de 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona (véase 1b) son incorporados bajo agitación en una suspensión de 1,8 g (8 milimoles) de pentasulfuro de fósforo y 1,8 g (32 milimoles) de óxido de calcio en 50 ml de tolueno y son calentados a reflujo durante 6 horas. La solución en tolueno caliente es separada del residuo resinoso por decantación a través de un filtro y la resina es extraída todavía dos veces más cada vez con 50 ml de benceno. Las soluciones orgánicas reunidas son concentradas en vacío y el aceite remanente es triturado con etanol y luego es recristalizado en etanol/dimetilformamida (4:1).

Rendimiento: 3,9 g (56% de la teoría). P. de f.: 171-173°C. (168°C sinterización).

e) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

5,0 g (20 milimoles) de 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona (véase 1b) son incorporados en una suspensión de 4,2 g (20 milimoles) de pentacloruro de fósforo en 20 ml de tolueno y a continuación son puestos en ebullición a reflujo durante 3 horas. Luego se introduce H<sub>2</sub>S a la temperatura ambiente hasta que está terminado el desprendimiento de HCl. El disolvente es expulsado en vacío y el residuo es triturado con etanol. Después de recristalización en etanol/dimetilformamida se obtienen 2,6 g (48% de la teoría).

P. de f.: 178-172°C (160°C, sinterización).

f) 2,2-difenilbutilisotiocianato.

5 A una solución agitada de 92,0 g (0,35 moles) de clorhidrato de 2,2-difenilbutilamina en 140 ml de cloroformo anhidro se añaden gota a gota 107 ml (0,77 moles) de trietilamina. A -10°C se vierte bajo agitación en el espacio de 30 minutos una solución de 25,0 ml (0,41 moles) de sulfuro de carbono en 100 ml de cloroformo y se agita posteriormente durante 1 hora. Luego se añade gota a gota a 0°C una solución de 40,0 ml (0,41 moles) de cloroformato de etilo, en 70,0 ml de cloroformo en el espacio de 30 minutos y se agita posteriormente a la temperatura ambiente también durante una hora. A continuación se añade en el espacio de 15 minutos una solución de 57,0 ml (0,41 moles) de trietilamina en 140 ml de cloroformo y se agita posteriormente de nuevo durante 1 hora. Después de añadirse 420 ml de cloroformo se obtiene una solución transparente, que es lavada dos veces cada vez con 250 ml de lejía de sosa al 5% y 250 ml de ácido clorhídrico al 5% y 20 250 ml de agua. Después del secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra por evaporación en vacío y se hace reaccionar ulteriormente de modo inmediato el isotiocianato bruto.

Rendimiento: 95,0 g de producto bruto.

25 g) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.

95 g de 2,2-difenilbutilisotiocianato bruto son incorporados en el espacio de 30 minutos en 500 ml de ácido sulfúrico concentrado bajo agitación y enfria-

miento, no debiendo encontrarse la temperatura de reacción por encima de 40°C. Se agita posteriormente durante 1 hora a la temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte a continuación en forma de chorro delgado sobre 5,0 litros de agua helada y se extrae el producto con cloroformo. La solución es secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es concentrada y el residuo es triturado con etanol. Se obtienen 52 g de producto bruto cristalino (p. de f.: 168-172°C). Este es recristalizado a continuación en etanol/dimetilformamida.

Rendimiento: 41,0 g (44% de la teoría referido al clorhidrato de 2,2-difenilbutilamina), p. de f.: 170-171°C.

La reacción con ácido sulfúrico concentrado se puede llevar a cabo también a -10°C hasta -15°C, agitándose convenientemente durante algunas horas.

h) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.

2,7 g (19 milimoles) de 2,2-difenilbutiliso tiocianato (véase lf) son añadidos gota a gota a una suspensión de 2,0 g (15 milimoles) de cloruro de aluminio en 3,0 ml de sulfuro de carbono a la temperatura ambiente y son puestos en ebullición a reflujo durante 15 minutos. A continuación se añaden gota a gota bajo enfriamiento 10 ml de agua. El producto es extraído con benceno, es secado y el disolvente es evaporado en vacío. El residuo amorfo es triturado con acetato de etilo y los cristales son filtrados con succión.

Rendimiento: 0,6 g (22% de la teoría). P. de f.: 170-173°C (165°C, sinterización).

i) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.

5 1,0 g (3,7 milimoles) de 2,2-difenilbutiliso-  
tiocianato (véase 1f) y 1,0 g (7,5 milimoles) de clo-  
ruro de aluminio son bien triturados y son dejados a  
la temperatura ambiente durante 24 horas. A continua-  
ción se añade agua cuidadosamente bajo enfriamiento.  
10 se extrae con benceno, se seca y se concentra. Después  
de recristalización en etanol se obtienen 0,15 g (15%  
de la teoría) p. de f.: 165-170°C, sinterización.

k) 2,2-difenilbutilisocianato.

15 26,2 g (0,1 moles) de clorhidrato de 2,2-di-  
fenilbutilamina son incorporados en 200 ml de solución  
1 molar de fosgeno en tolueno y son calentados bajo re-  
flujo durante 10 horas. Después del enfriamiento se se-  
para del producto insoluble, se concentra por evapora-  
ción en vacío y se destila. Rendimiento: 17,8 g (71%  
20 de la teoría). P. de eb.<sub>0,1</sub>: 123-127°C.

l) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-ona.

25 5,0 g (20 milimoles) de 2,2-difenilbutiliso-  
cianato son añadidos gota a gota en el espacio de 15  
minutos, bajo agitación, a una suspensión de 2,9 g  
(22 milimoles) de cloruro de aluminio en 20 ml de 1,2-  
-dicloroetano y la temperatura es mantenida en este ca-  
so por debajo de 30°C. Se agita posteriormente durante

- 1 hora a la temperatura ambiente y se mezcla a continuación cuidadosamente con 30 ml de agua. Después de añadirse 20 ml de dicloroetano se separa la fase orgánica, se seca y se concentra. El residuo es disuelto en 20 ml de metanol, es separado por filtración del producto no disuelto y el disolvente es evaporado. Se obtienen cristales a partir de un peso de metanol.
- 5 Rendimiento: 2,3 g (46% de la teoría). P. de f.: 116-119°C (112°C, sinterización).
- 10 m) 4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.  
(Reacción véase 1d).  
2.- 4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.
- 15 a) Ester etílico de ácido N-(2,2-difenil-etil)-carbámico.  
Reacción análoga a la, a partir de 2,2-difeniletilamina. Rendimiento: 95% de la teoría. P. de f. 69-70°C.
- 20 b) 4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.  
Reacción análoga a 1b, a partir de éster etílico de ácido N-(2,2-difeniletil)-carbámico.  
Rendimiento: 55% de la teoría. P. de f.: 170-173°C (167°C, sinterización).
- 25 c) 4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.  
Reacción análoga a 1c, a partir de 4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.  
Rendimiento: 47% de la teoría. P. de f.: 126-

-128°C (124°C, sinterización).

3.- 4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

5 a) Ester etílico de ácido N-(2,2-difenil-propil)-carbámico. Reacción análoga a la, a partir de 2,2-difenil-propilamina.

Rendimiento: 91% de la teoría. P. de f.: 110-112°C (106°C, sinterización).

10 b) 4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análoga a lb, a partir de éster etílico de ácido N-(2,2-difenilpropil)-carbámico.

Rendimiento: 60% de la teoría. P. de f.: 165-169°C (155°C, reblandecimiento).

15 c) 4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacción análoga a lc, a partir de 4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

20 Rendimiento: 41% de la teoría. P. de f.: 186-189°C (182°C, sinterización).

4.- 4-fenil-4-propil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacciones análogas a lf y a continuación lg, a partir de 2,2-difenilpentilamina.

25 Rendimiento: 40%, referido a la amina de partida. P. de f.: 198-200°C.

5.- 4-isobutil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

- a) 2,2-difenil-4-metil-pentilisocianato.  
 Reacción análoga a 1f, a partir de 2,2-difenil-4-metil-pentilamina.  
 Rendimiento: 64% de la teoría. P. de eb. 0,6  
 5 162-167°C.
- b) 4-isobutil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.  
 Reacción análoga a 1g, a partir de 2,2-difenil-4-metil-pentilisotiocianato.  
 10 Rendimiento: 53% de la teoría. P. de f.:  
 161-163°C (158°C, sinterización).
- 6.- 4-butil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.
- a) Ester etílico de ácido N-(2,2-difenil-hexil)-  
 15 -carbámico.  
 Reacción análoga a 1a, a partir de 2,2-difenilhexilamina.  
 Rendimiento: 91% de la teoría. P. de f.:  
 132-134°C.
- b) 4-butil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-ona.  
 20 Reacción análoga a 1b, a partir de éster etílico de ácido N-(2,2-difenil-hexil)-carbámico.  
 Rendimiento: 52% de la teoría. P. de f.:  
 25 119-122°C (112°C, sinterización).
- c) 4-butil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleína-1-tiona.  
 Reacción análoga a 1c, a partir de 4-butil-4-fenil-3,4-

-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Rendimiento: 47% de la teoría. P. de f.:  
155-157°C.

5 7.- 4-hexil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquino-  
leín-1-ona.

Reacciones análogas a 1f y a continuación 1g, a partir  
de 2,2-difenil-octilamina.

Rendimiento: 35% de la teoría referido a la  
amina de partida, p. de f. 120-122°C.

10 8.- 4-bencil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquino-  
leín-1-ona.

a) Ester etílico de ácido N-(2,2,3-trifenil-  
-propil)-carbámico.

15 Reacción análoga a 1a, a partir de 2,2,3-tri-  
fenilpropilamina.

Rendimiento: 58% de la teoría. P. de f.:  
145-148°C.

b) 4-bencil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquino-  
leín-1-ona.

20 Reacción análoga a 1b, a partir de éster etí-  
lico de ácido N-(2,2,3-trifenil-propil)-carbámico.

Rendimiento: 10% de la teoría. P. de f.:  
149°C.

25 c) 4-bencil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquino-  
leín-1-ona.

Reacción análoga a 1c, a partir de 4-bencil-  
-4-fenil-3,4-dihidro-isoquinoleín-1-ona. Rendimiento:  
43% de la teoría. P. de f.: 158-160°C.

9.- 4-bencil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

a) Ester etílico de ácido N-(2,3-difenilpropil)-carbámico.

5 Reacción análoga a la, a partir de 2,3-difenilpropilamina.

Rendimiento: 91% de la teoría. P. de eb. C, 2  
190-193°C.

10 b) 4-bencil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análoga a lb, a partir de éster etílico de ácido N-(2,3-difenil-propil)-carbámico.

Rendimiento: 47% de la teoría. P. de f.:  
123-124°C.

15 c) 4-bencil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacción análoga a lc, a partir de 4-bencil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

20 Rendimiento: 60% de la teoría. P. de f.:  
125-126°C.

10.- 6-etoxi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

25 Reacciones análogas a lf y a continuación lg, a partir de 2-(3'-etoxifenil)-2-feniletilamina. La reacción de acuerdo con el Ejemplo lg transcurre con facilidad ya a -15°C.

Rendimiento: 30% de la teoría referido a la amina de partida. P. de f.: 175-176°C.

11.- 6-etoxi-4-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-  
-isoquinoleín-1-tiona.

Reacciones análogas a 1f y a continuación 1g, a partir  
de 2-(3'-etoxifenil)-2-fenil-butilamina.

5 Rendimiento: 36% de la teoría, referido a la  
amina de partida. P. de f.: 184°C.

12.- 4,4-dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-iso-  
quinoleín-1-tiona.

10 a) Ester etílico de ácido N- $\sqrt{2}$ -etil-2-(3'-me-  
toxifenil)-butil- $\sqrt{7}$ -carbámico.

Reacción análoga a la, a partir de 2-etil-2-  
-(3'-metoxifenil)-butilamina. Rendimiento: 95% de la  
teoría. P. de f.: 69-70°C.

15 b) 4,4-dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoqui-  
noleín-1-ona.

300 g (1,08 moles) de éster etílico de ácido  
N- $\sqrt{2}$ -etil-2-(3'-metoxifenil)-butil- $\sqrt{7}$ -carbámico son pue-  
tos en ebullición bajo reflujo durante 3 horas en 2,2  
litros de oxiclорuro de fósforo. El oxiclорuro de fós-  
foro en exceso es eliminado en vacío y el residuo es  
vertido sobre agua helada. Se alcaliniza con lejía de  
sosa concentrada. El producto es extraído por agitación  
con benceno, es lavado con agua, secado y concentrado.  
El residuo es recogido en éter. Los cristales que se  
separan son filtrados con succión y recristalizados en  
etanol.

25 Rendimiento: 124,6 g (50% de la teoría). P.  
de f.: 130-132°C.

c) 4,4-dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacción análoga a 1e, a partir de 4,4-dietil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

5 Rendimiento: 73% de la teoría. P. de f.: 145-146°C.

13.- 4,4-dietil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

10 a) Ester etílico de ácido N-(2-etil-2-(3',4'-metilendioxfenil)-butil)-carbámico.

Reacción de acuerdo con 1a, a partir de 2-etil-2-(3,4-metilendioxfenil)-butilamina.

Rendimiento: 89% de la teoría. P. de eb. 183-185°C.

15 b) 4,4-dietil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Reacción análoga a 12b, a partir de éster etílico de ácido N-(2-etil-2-(3',4'-metilendioxfenil)-butil)-carbámico.

20 Rendimiento: 61% de la teoría. P. de f. 169°C.

c) 4,4-dietil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

25 Reacción análoga a 1c a partir de 4,4-dietil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-ona.

Rendimiento: 71%. P. de f.: 176-177°C.

14.- 4-espiro-(1'-ciclopentano)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacciones análogas a 1f y 1g, a partir de ciclopentil-1-fenil-1-metilamina.

Rendimiento: 39% de la teoría, referido a la amina de partida, p. de f.: 112°C.

5

15.- 6,7-metilendioxi-4-espiro-(1'-ciclopentano)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

Reacciones análogas a 1f y a continuación 1g, a partir de ciclopentil-1-(3',4'-metilendioxfenil)-1-metilamina.

10

Rendimiento: 25%, referido a la amina de partida; p. de f.: 138°C.

16. 4-etoxietil-4-fenil--3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-tiona

15

Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con 1g a partir de 4-etoxi-2,2-difenilbutilamina

Rendimiento <sup>32%</sup> de la teoría referido a la amina de partida p. de f.: 127-129°C

17. 4-metoxietil-4-fenil.-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -1-tiona

20

Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con 1g a partir de 4-metoxi-2,2-difenilbutilamina

Rendimiento: 86% de la teoría referido a la amina de partida p. de f.: 144°C

25

18. 3-etil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -1-tiona

Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con 1g a partir de 1,1-difenilbutilamina-2-

Rendimiento: 65% referido a la amina de partida p. de f.: 175°C

30

19. 3-n-butyl-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-tiona.

- Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con  
1g a partir de 1,1-difenil-n-hexilamina-2.  
Rendimiento: 71% referido a la amina de partida  
p. de f.: 112°C
- 5 20. 4-etil-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -1  
tiona
- Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con  
1g a partir de 2-metil-2-fenil-n-butil-amina  
Rendimiento: 53% referido a la amina de partida  
p. de f.: 76-78°C
- 10 21. 4-etil-4-n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -  
1-tiona
- Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con  
1g a partir de 2-etil-2-fenil-n-hexilamina  
Rendimiento: 45% referido a la amina de partida  
p. de f.: 96-98°C
- 15 22. 4-hexil-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -  
1-tiona
- Reacción analoga a 1f y luego reacción de acuerdo con  
1g a partir de 2-metil-2-fenil-n-octilamina  
Rendimiento: 78% referido a la amina de partida  
p. de f.: 85-87°C
- 20 23. 4-alil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1  
tiona
- 25 ester etílico de ácido  
a) N-(2,2-difenil-penten-4)-carbámico  
Reacción de acuerdo con 1a a partir de 2,2-difenil-  
penten-4-amina  
Rendimiento: 93%  
p. de f.: 70-72°C.
- 30 b) 4-alil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -1  
ona

Reacción análoga a 1b a partir del ester de  
etilo de ácido N-(2,2-  
difenil-penten-4)-carbámico

Rendimiento: 78%

5 p. de f.: 167°C

c) 4-alil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein -1  
-tiona

Reacción de acuerdo con 1c a partir de 4-alil-4-  
-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-ona

10 Rendimiento: 63%

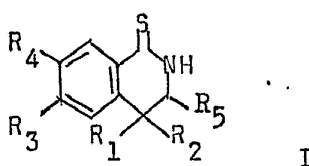
p. de f.: 216-219°C

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, con fecha 1 de Septiembre de  
1971, bajo el N° P 21 43 745.6, se acoge a los beneficios  
15 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
trial.

## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de 3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-iones de la fórmula general

I



en que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan en cada caso radicales alcohilo iguales o distintos, cada uno con 1 a 6 átomos de carbono o R<sub>1</sub> significa un radical fenilalcohilo con 7 u 8 átomos de carbono o un radical fenilo y al mismo tiempo R<sub>2</sub> significa hidrógeno, un radical alcohilo o alcohileno con 1 a 6 átomos de carbono pudiendo un átomo de carbono ser reemplazado por un átomo de oxígeno o de azufre o significa un radical fenilo pudiendo formar R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> también, juntamente con el átomo de carbono en posición 4, un anillo carbocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, R<sub>3</sub> significa hidrógeno o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, y R<sub>4</sub> significa hidrógeno o juntamente con R<sub>3</sub> el grupo 6,7-oximetileno, y R<sub>5</sub> significa hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 1-4 átomos de carbono, caracterizado porque

a) se somete a ciclización por tratamiento con catalizadores ácidos a compuestos de las fórmulas generales



4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4-isobutil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4-bencil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4,4-dietil-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4-espiro-(1'-ciclopentano)-3,4-dihidro-2H-isoquinoleín-1-tiona.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4-etil-4-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-tiona.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 4-etil-4n-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinoelin-1-tiona.

20 10.- Procedimiento para la producción de preparados farmacéuticos con efecto de disminución de los líquidos, caracterizado porque se lleva a cabo según la reivindicación 1, eventualmente junto con excipientes o estabilizadores farmacéuticos a una forma de administración apropiada para fines terapéuticos.

11.- Procedimiento para la preparación de  
3,4-dihidro-2H-isoquinolein-1-*tionas*.

Tal y como se ha descrito en la Memoria  
que antecede y con los fines que se han especificado.

5                    Esta Memoria consta de treinta y ocho ho-  
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,            -1 SET. 1972

10

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder  


15

20

25

29-8-72

- 38 -