

Ref.: N° 30.246
CASE: 25



416022

F.C. 16-6-75

Int. Cl.: C07D

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DI-(1-ISOQUINOLIL)-DI-(2-PIRIDIL)-BUTANOS", a favor de la firma suiza SOLCO BASEL AG, residente en Aeschenvorstadt 48, CH-4051 BASEL (Suiza).

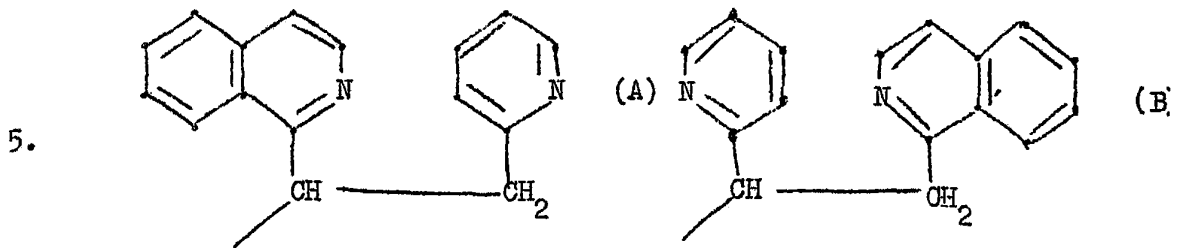
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

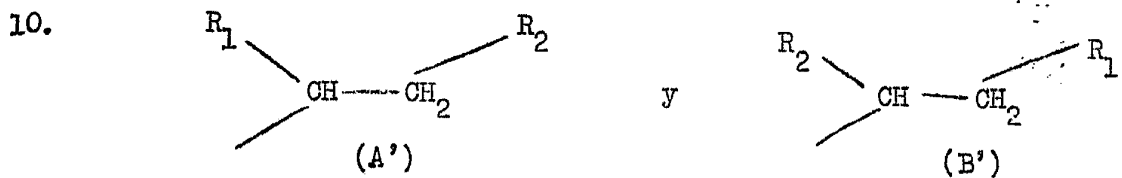
Este invento se refiere a nuevos diisoquinolil-dipiridil-butanos, a sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos y al procedimiento para su preparación. Estos compuestos y sus sales tienen valiosas propiedades farmacodinámicas y se prestan por lo tanto para el empleo como medicamentos.

Los compuestos conformes a este invento son di-(1-isoquinolil)-di-(2-piridil)-butanos y corresponden a las fórmulas A-A, A-B y B-B, donde A y B presentan los grupos siguientes:

416022



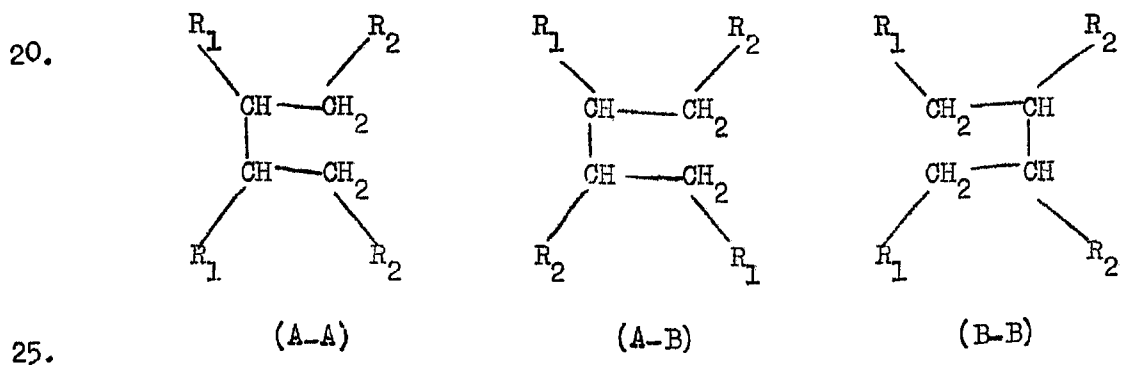
También se pueden representar los grupos A y B por las fórmulas parciales



donde

15. R_1 significa el grupo 1-isoquinolilo y
 R_2 significa el grupo de 2-piridilo.

Así pues, los compuestos conformes a este invento pueden definirse igualmente por las fórmulas siguientes:



donde

R_1 y R_2 tienen el mismo significado que antes.

30. Los nuevos compuestos son pues el 2,3-di-(1-isoquinolil)-1,4-di-(2-piridil)-butano (fórmula (A-A)), el 1,3-di-

416022



-(1-isoquinolil)-2,4-di-(2-piridil)-butano (fórmula el 1,4-di-(1-isoquinolil)-2,3-di-(2-piridil)-butano (fórmula B-B) . El invento abarca también las mezclas de estos compuestos y los diversos isómeros de ellos.

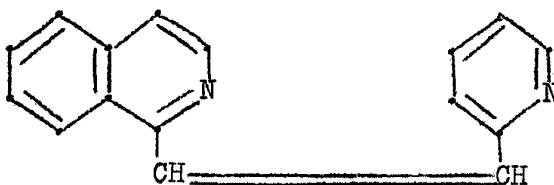
5. En estado puro, estos compuestos constituyen materias sólidas, cristalinas, de punto de fusión bien definido. Son poco solubles en agua, pero se disuelven en los alcanoles inferiores (como el metanol y el etanol), en las cetonas alifáticas inferiores (como la acetona y la metiletilcetona) y en los ésteres alquílicos inferiores (como el éster metílico y el éster etílico de ácido acético), sobre todo en caliente. Tienen solubilidad relativamente fácil en los hidrocarburos aromáticos (como benceno, tolueno, etcétera) y en los hidrocarburos halogenados (como cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, etcétera).
- 10.
- 15.

- A causa de los cuatro átomos de nitrógeno básicos existentes en la molécula, estos compuestos son bases tetraácidas y las sales respectivas contienen cuatro equivalentes del ácido por mol de la base. Como ejemplos de ácidos que son aptos para la formación de sales cabe citar, entre los ácidos inorgánicos, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico; y entre los ácidos orgánicos, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido metansulfónico y el ácido bencensulfónico. Se prefieren las sales de ácidos fuertes, pues tienen fácil solubilidad en el agua y en los disolventes acuosos.
- 20.
- 25.

- El procedimiento según este invento para preparar los compuestos de las fórmulas anteriores A-A, A-B y B-B y sus sales consiste en someter un compuesto de vinilo de la fórmula
- 30.

416022

= 4 =



5.

o una sal de él, a una hidrogenación catalítica, en condiciones en las que no se hidrogene el anillo isoquinolínico; aislar del producto de hidrogenación obtenido el compuesto o los compuestos (o respectivamente la mezcla de éstos) con punto de fusión superior a 160° C; y, eventualmente, hacerlos reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico.

10.

Que efectivamente se trata aquí de un producto de hidrogenación, se desprende de las observaciones siguientes:

1) El tratamiento con permanganato potásico en acetona se desarrolla negativamente, es decir, no se consume permanganato, lo cual señala la ausencia del enlace doble olefínico (el producto de partida da en esta prueba reacción positiva).

2) El producto de partida es amarillo, posiblemente a causa de la conjugación, originada a través del enlace doble vinílico, de los dos anillos heteroaromáticos; en cambio, el producto resultante es incoloro, lo cual indica la anulación de la conjugación o respectivamente del enlace doble.

3) El peso molecular, junto con el resultado del análisis elemental, depone por la fórmula bruta $C_{32}H_{26}N_4$ (producto de partida: $C_{16}H_{12}N_2$).

4) Por último, en la cromatografía de capa fina el índice R_f del producto es en cada sistema de disolventes inequívocamente distinto del producto de partida y por tanto también lo es de éste el propio producto.

15.

20.

25.

30.

En concepto de catalizador son aptos los metales nobles en forma finamente dividida, en particular el platino

416022

= 5 =



y el níquel y asimismo el cromóxido de cobre ($\text{CuO} \cdot \text{CuCr}_2\text{O}_4$).

- La hidrogenación se efectúa en un disolvente inerte, cuya elección debe orientarse por la forma en que se utilice el compuesto de vinilo. Si, por ejemplo, se utiliza la base libre, son aptos en particular los alcoholes inferiores (como el metanol y el etanol) y el dioxano, por ejemplo en estado anhidro, lo mismo que las mezclas respectivas; pero puede actuarse igualmente en ácido acético glacial, acetato de etilo o mezclas de este último con ácido acético glacial o etanol.
5. En cambio, si el producto de partida se utiliza en forma de una sal, resulta ventajoso emplear agua o disolventes acuosos, de preferencia alcoholes inferiores acuosos.
- 10.

- En la hidrogenación deben observarse tales condiciones de temperatura y de presión que el anillo isoquinolínico no se hidrogene, formando la respectiva tetrahidroisoquinolina. No obstante, esta premisa puede cumplirse sin dificultades especiales, dado que el enlace doble vinílico se hidrogena fácilmente, es decir, en condiciones suaves o conservadoras, mientras que el anillo isoquinolínico queda en tal caso intacto. Se actuará pues de preferencia a la temperatura del ambiente o a temperatura ligeramente alta (por ejemplo, a 20 o 30° C) y con presión normal o ligeramente alta (por ejemplo, inferior a 1 o 2 atmósferas absolutas). Por lo demás, también puede seguirse volumétricamente la absorción de hidrógeno e interrumpirse la hidrogenación una vez cesada esta absorción.
- 15.
- 20.
- 25.

- Efectuada ya la hidrogenación, se separa el catalizador por filtración, valiéndose con ventaja de auxiliares de la filtración como, por ejemplo, el kieselgur. Luego puede concentrarse el filtrado hasta sequedad y someterse la mezcla de bases obtenida a ulterior purificación por conversión en una sal (por ejemplo, el tetraclorhidrato) y liberación de la base. Después de recristalizar (por ejemplo, de etanol anhidro o acetona), se obtiene el producto de la hidrogenación
- 30.

416022



en forma de una sustancia sólida y cristalina, que no obstante contiene todavía impurezas o productos secundarios.

- El aislamiento del compuesto o los compuestos deseados o la mezcla de éstos aparte del producto bruto de la hidrogenación puede efectuarse por los métodos de separación usuales, conocidos por el experto. La cromatografía de absorción, la cromatografía de distribución y la distribución en contracorriente se han demostrado especialmente aptas para ello. En los métodos cromatográficos se emplea con ventaja como agente adsorbente el óxido de aluminio o el gel de sílice. En la cromatografía de adsorción, la elución se realiza, por ejemplo, primeramente con mezclas de tetracloruro de carbono y benceno, luego con benceno solo y por último con mezclas de benceno y cloroformo. Como sistemas disolventes para la cromatografía de distribución se ha demostrado muy apropiada una mezcla de xileno, etilmetilcetona y dietilamina.
- 5.
- 10.
- 15.

- El curso del aislamiento se puede seguir de la mejor manera sometiendo a la cromatografía de capa fina muestras de las diversas fracciones obtenidas. Como eluyente es apta una mezcla de piridina, dioxano, etanol y agua, y sobre todo la acetona anhidra, la cual proporciona mejor separación. Las fracciones del producto de la hidrogenación que resultan idénticas en el espectro ultravioleta pueden luego combinarse entre sí. La experiencia ha demostrado que las fracciones cuyo residuo presenta un punto de fusión superior a 160° C contienen los compuestos deseados.
- 20.
- 25.

- El 1-(1-isoquinolil)-2-(2-piridil)-etileno necesario como producto de partida puede obtenerse haciendo reaccionar 1-metil-isoquinolina y piridin-2-aldehído en presencia de un agente de condensación desdoblador de agua (como, por ejemplo, el cloruro de zinc). La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada, y cuando se emplea
- 30.

416022

= 7 =



un disolvente, a la temperatura de ebullición de éste. En calidad de disolventes son aptos sobre todo los hidrocarburos aromáticos (como el benceno, el tolueno, el xileno, el clorobenceno, etcétera) y parece más ventajoso efectuar la condensación en un disolvente. El aislamiento y la purificación del producto reaccional pueden realizarse por los métodos usuales; por ejemplo, mediante evaporación del disolvente y recristalización del residuo. Pero antes hay que haber eliminado el agente de condensación empleado, lo cual puede lograrse sacudiendo la mezcla reaccional con agua o con una solución acuosa.

Como ya se ha dicho al principio, estos compuestos se distinguen por valiosas propiedades farmacodinámicas al par de escasa toxicidad, y particularmente por acciones espasmolíticas analgésicas, sedantes del sistema nervioso central e hipotensoras; a ello se agrega una acción protectora sobre el músculo cardíaco en las cardiopatías experimentales. La investigación farmacológica se ha efectuado con una mezcla de los tetraclorhidratos.

La toxicidad aguda (DL 50) se ha determinado en el ratón por administración endovenosa y oral. Se utilizan para ello ratones machos de la raza NMRI con un peso corporal de 20 a 25 gramos, los cuales se utilizan en grupos de 10 animales cada uno por dosis y por tipo de administración. El tetraclorhidrato se disuelve en agua destilada y la solución se administra en un volumen de 0,2 cc por 10 g de peso corporal para la administración endovenosa y respectivamente de 0,3 cc por 10 g de peso corporal para la administración oral. Se obtienen los índices siguientes:

Tipo de administración	pH	DL 50	Limite de compatibilidad
vía endovenosa	2,4	50 mg/kg	aprox. 37.67 mg/kg
igual	1,3	1840 "	" 1600-2150



416022

- Diez minutos después de la administración oral, se observa un enlentecimiento de la frecuencia respiratoria, hipotonía muscular y, en parte, ataxia; los animales que perecieron presentaron antes espasmos giratorios, disnea intensa y decúbito lateral. Con las dosificaciones bajas, los animales sobrevivientes no mostraron ya ningún síntoma toxicológico al cabo de 6 horas; y con las dosificaciones altas, al cabo de 2 a 3 días. En la administración endovenosa aparecen los mismos síntomas, pero el restablecimiento se produce más rápidamente, a saber, al cabo de 15 a 60 minutos con las dosificaciones bajas y en el curso de 24 horas con las dosificaciones altas. En este aspecto cabe señalar todavía que en el hombre la acción comparece ya con una dosis de 15 mg por día.
5. y decúbito lateral. Con las dosificaciones bajas, los animales sobrevivientes no mostraron ya ningún síntoma toxicológico al cabo de 6 horas; y con las dosificaciones altas, al cabo de 2 a 3 días. En la administración endovenosa aparecen los mismos síntomas, pero el restablecimiento se produce más rápidamente, a saber, al cabo de 15 a 60 minutos con las dosificaciones bajas y en el curso de 24 horas con las dosificaciones altas. En este aspecto cabe señalar todavía que en el hombre la acción comparece ya con una dosis de 15 mg por día.
- 10.

- Se ha investigado igualmente la toxicidad subcrónica más allá de los 90 días. Se emplearon para ello 30 ratas Wistar, repartidas en: 10 como grupo de control, 10 como grupo de ensayo I (2 mg/kg diarios por vía subcutánea) y 10 como grupo de ensayo II (5 mg/kg en el estómago por medio de sonda esofágica). Durante la prueba no se observó ninguna diferencia entre los tres grupos; al cabo de 90 días, el examen histológico (hígado, corazón, riñones, cápsulas suprarrenales, pulmones, bazo, estómago e intestino delgado) no reveló ninguna anomalía, aparte de vestigios de materias grasas en el hígado de tres animales.
15. nica más allá de los 90 días. Se emplearon para ello 30 ratas Wistar, repartidas en: 10 como grupo de control, 10 como grupo de ensayo I (2 mg/kg diarios por vía subcutánea) y 10 como grupo de ensayo II (5 mg/kg en el estómago por medio de sonda esofágica). Durante la prueba no se observó ninguna diferencia entre los tres grupos; al cabo de 90 días, el examen histológico (hígado, corazón, riñones, cápsulas suprarrenales, pulmones, bazo, estómago e intestino delgado) no reveló ninguna anomalía, aparte de vestigios de materias grasas en el hígado de tres animales.
- 20.

- La acción espasmolítica se puede demostrar, entre otros aspectos, en los órganos aislados (por ejemplo, en el íleon y el útero de la cobaya aislados), hasta una dilución de $4,4 \cdot 10^{-6}$ y respectivamente $6 \cdot 10^{-6}$. En el intestino delgado aislado de la rata, una solución de cloruro de bario produce una contracción que es eliminada por la mezcla de tetraclorhidratos o por la papaverina en dilución hasta $7,5 \cdot 10^{-6}$ y respectivamente $5 \cdot 10^{-6}$.
25. La acción espasmolítica se puede demostrar, entre otros aspectos, en los órganos aislados (por ejemplo, en el íleon y el útero de la cobaya aislados), hasta una dilución de $4,4 \cdot 10^{-6}$ y respectivamente $6 \cdot 10^{-6}$. En el intestino delgado aislado de la rata, una solución de cloruro de bario produce una contracción que es eliminada por la mezcla de tetraclorhidratos o por la papaverina en dilución hasta $7,5 \cdot 10^{-6}$ y respectivamente $5 \cdot 10^{-6}$.
- 30.

416022



Estos compuestos manifiestan propiedades analgésicas en dosificación semejante a la del clorhidrato de morfina. En ensayos en ratas por excitación eléctrica de la pulpa dental, puede observarse este efecto ya con una dosis intraperitoneal de 2 a 3 mg/kg.

- 5.
- Entre otras acciones sobre el sistema nervioso central, cabe señalar la acción sedante. Esta puede demostrarse, en los ratones por ejemplo, por una inhibición de la actividad motriz espontánea: mientras en los animales testigos (no tratados) se registran por término medio 5 movimientos en 10 minutos, este número aumenta hasta 138 después de la administración oral de 400 mg/kg de cafeína, pero después de tratamiento previo con la mezcla de tetraclorhidratos (500 mg/kg, per os) la excitación cafeínica respectiva se exterioriza en un número de 66 movimientos únicamente. En las ratas puede comprobarse una marcada potenciación de la narcosis por barbiturato después del tratamiento previo con los compuestos; así, la duración del sueño después de 120 mg/kg de hexobarbital (por vía intraperitoneal) se multiplica de 3 a 6 veces efectuando un tratamiento previo con 5, 10 ó 15 mg/kg (por vía intraperitoneal).
- 10.
- 15.
- 20.

- La acción hipotensora puede demostrarse por ejemplo en los gatos bajo narcosis de pentotal. Con una dosis endovenosa de 0,5 a 3,0 mg/kg, se observa una hipotensión breve, que es particularmente marcada cuando la presión sanguínea se ha hecho subir antes artificialmente por administración de efedrina (2,5 mg/kg, por vía endovenosa). Las dosis altas, o sea las superiores a 10 mg/kg, producen una baja de la amplitud respiratoria y enlentecimiento de la frecuencia respiratoria a causa del descenso inicial de la presión sanguínea.
- 25.
- 30.

Muy digna de nota aparece la acción protectora que ejercen estos compuestos sobre el músculo cardíaco en las cardiopatías experimentales. Estos cuadros patológicos pueden crearse en las ratas por la administración repetida y prolongada

416022



- gada durante días de extracto del lóbulo posterior hipofisario, ergotamina, cloruro de cobalto o isoprenalina. Tales métodos conducen a cambios morfológicos del corazón, alteraciones en el electrocardiograma y trastornos patológicos de los datos bioquímicos de los humores corporales, que son reconocibles en el suero sanguíneo. Pero si al mismo tiempo se administra también a los animales de experimentación la mezcla de tetraclorhidratos en dosis de 5 ó 10 mg/kg (por vía intraperitoneal), se llega, en comparación con los animales tratados únicamente con los preparados citados antes, a una normalización del electrocardiograma y a la eliminación de las alteraciones del músculo cardíaco observables en el examen histológico. Simultáneamente se normalizan los índices bioquímicos, como, entre otros, la actividad de la creatin-fosfoquinasa y el contenido de ácidos grasos libres.
- 5.
 - 10.
 - 15.

- Los nuevos compuestos son en las cardiopatías experimentales varias veces más eficaces que el dipiridamol; además, en el empleo sucesivo podrían repercutir positivamente las acciones sedantes del sistema nervioso central y analgésicas (ausentes con el dipiridamol). Por último, prolongan el período refractario del corazón y ejercen en virtud de ello cierta acción antiarrítmica, mientras que el dipiridamol produce un aumento de la frecuencia cardíaca.
- 20.

- El espectro de acción que se ha descrito y sobre todo la acción protectora sobre el músculo cardíaco permiten esperar una acción terapéutica favorable del preparado en las miocardiopatías de diversa génesis.
- 25.

- Una primera investigación clínica del preparado, hecha como orientación, ha confirmado la exactitud de dicha indicación terapéutica. Se eligieron para ella 29 pacientes (21 varones y 8 hembras) en la edad de 42 a 74 años, que padecían insuficiencia coronaria. Nueve de los enfermos habían
- 30.

416022



sufrido un infarto cardíaco recientemente o en el año anterior, mientras para otro era inminente el infarto cardíaco.

5. En todos los casos se procedió primeramente a una fase de observación de algunos días, durante la cual únicamente se administraron tranquilizantes. A continuación se administró el preparado en dosis diaria de 15 a 30 mg per os, durante un período de 3 a 50 días.

10. Los pacientes llenaron diariamente un cuestionario en el que se indicaba el carácter del dolor, lo mismo que el número y la intensidad de los accesos dolorosos. Durante la fase de observación y al final del tratamiento se determinaron el pulso y la presión sanguínea, se tomó un electrocardiograma y se procedió a las investigaciones complementarias siguientes: recuento de trombocitos, estado de la orina, actividad para la alanina y la asparagina-aminotransferasa, nivel de azúcar y de colesteroína en el suero sanguíneo y lipoproteidos en el suero sanguíneo (por electroforesis de papel).

20. Cuando se recopilaron los resultados del tratamiento, se comprobó que los síntomas subjetivos aparecidos como achaques dolorosos en la región del corazón habían retrocedido por entero en 13 pacientes. Además, pudo observarse en otros 10 enfermos una disminución considerable de la intensidad y la frecuencia de los dolores. Teniendo en cuenta los síntomas subjetivos, se obtuvo pues en 23 de 29 casos investigados un resultado positivo. En 8 pacientes pudo demostrarse una mejora electrocardiográfica.

30. Si se comparan entre sí los síntomas hallados antes del tratamiento y al final de él, puede afirmarse que, aparte de una tendencia al enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, el preparado no muestra ninguna influencia manifiesta sobre el sistema circulatorio. La presión sanguínea no varió gran cosa. Los pacientes no dieron ninguna noticia de la

416022



que se pudieran deducir acciones secundarias o efectos tóxicos del medicamento. Por otra parte, los resultados de las investigaciones complementarias efectuadas antes del tratamiento y al final de él no permiten reconocer diferencias

5. importantes. En particular, no aparecieron alteraciones en el estado de la orina, en el cuadro sanguíneo ni en el recuento de trombocitos; la actividad de la aminotransferasa y los niveles de azúcar en sangre y colesteroína oscilaron dentro de los índices normales.

10. Estas materias activas se administran preferentemente en forma de preparados farmaceuticos, por vía oral o parenteral, para el uso terapéutico se las emplea con mayor ventaja en forma de sus sales. Para ello se elaboran estas materias activas, o respectivamente sus sales, con los mate-

15. riales de vehículo y coadyuvantes usuales, formando pastillas, grageas, soluciones para gotas, soluciones inyectables, supositorios, etcétera. En consecuencia, el invento abarca también los preparados farmacéuticos que contienen un compuesto de las fórmulas A-A, A-B o B-B o mezclas de ellos o

20. sus sales.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto explicar la realización del invento, pero sin limitar en absoluto la extensión de éste, Los puntos de fusión que se indican en los ejemplos están corregidos; se han determinado en el aparato para puntos de fusión Mettler FP5.

25.

Preparación del producto de partida

Método a

30. En un cilindro de acero se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura de 160º C, durante 6 horas, una mezcla de 77,6 g de L-metil-isoquinolina (0'554 moles), y 1,52 g de cloruro de zinc anhidro. Terminado el desdoblamiento de agua, se disuelve el producto de la reacción en

416022



- 100 cc de etanol al 95 % y se deja reposar la solución hasta cristalización completa. Se separa por filtración el producto precipitado y se le seca en vacío; se obtienen 44,6 g de producto bruto cristalino (rendimiento: 35 % del teórico), del cual, por recristalización en etanol al 95%, se obtiene
5. 1-(1-isoquinolil)-2-(2-piridil)-etileno, en forma de cristales amarillos de punto de fusión 164^o C.

Análisis para C₁₆H₁₂N₂:

calculado: C 82,73 %; H 5,21 %; N 12,06 %;

10. hallado : C 82,97 %; H 5,49 %; N 11,94 %.

Método b

- Se depositan en un matraz de reacción 100 g de L-metil-isoquinolina (0,700 moles), 800 g xileno y 2,0 g de cloruro de zinc anhidro y se calienta la mezcla en reflujo hasta ebullición. Luego se añade a gotas, en el curso de una hora, una solución de 75,5 g de piridin-2-aldehído (0,715 moles) en 200 cc de xileno y se hierve la mezcla en reflujo y en agitación durante 5 horas más. Después del enfriamiento, se eliminan las sales de zinc mediante sacudimiento por dos veces de la mezcla reaccional con 500 cc de lejía acuosa de sosa cáustica al 5 %. Se seca sobre sulfato sódico la solución xilénica, se filtra y se excluye el xileno en vacío; el residuo se recoge en 800 cc de etanol al 95 % y se deja reposar la solución hasta cristalización completa. Se obtienen
15. 76,0 g de 1-(1-isoquinolil)-2-(2-piridil)-etileno (rendimiento: 47 % del teórico), en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 166^o C.
- 20.
- 25.

Ejemplo 1

Hidrogenación sobre PtO₂ en ácido acético glacial

30. En una autoclave con alimentación de hidrógeno se suspenden 35,0 g de 1-(1-isoquinolil)-2-(2-piridil)-etileno, 3,5 g de óxido de platino y 275 cc de ácido acético glacial;



- la hidrogenación se efectúa a la temperatura del ambiente, con presión de 1 atmósfera absoluta. Concluida la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se concentra el filtrado hasta sequedad, se recoge el residuo en agua, se
5. ajusta la solución obtenida a pH 8 con solución amoniacal y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre carbonato sódico y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 31,3 g de un residuo de color gris-verde oscuro, que es disuelto en 300 cc de etanol al 95 %; se ajusta la solución a pH 4
10. con ácido clorhídrico y se la diluye con 500 cc de agua. Para eliminar los vestigios de platino, se filtra la solución, se la concentra hasta 300 cc, se la ajusta a pH 8 con amoníaco y se la extrae con cloroformo. Se seca sobre carbonato sódico el extracto clorofórmico, se le filtra y se le concentra hasta sequedad. Se obtienen 32,9 g de residuo cristalino (rendimiento: 93 % del teórico). Después de recristalización por dos veces en etanol absoluto, se obtienen 29,8 g de base con punto de fusión de 206 a 208° C.

		<u>Análisis</u> para $C_{32}H_{26}N_4$:			<u>Peso molecular</u>
20.	calculado:	C 82,37 %;	H 5,61 %;	N 12,01%;	466,56;
	hallado :	C 82,21 %;	H 5,80 %;	N 11,98%;	470.

- El peso molecular indicado antes se determinó por el método de R.E. Dohner, A.H. Wachter y W. Simon (Helv. Chim. Acta 50 -1967-, 2193), mediante osmometría de presión de vapor en
25. soluciones muy diluidas (pesada: 1,635 mg/g; disolvente: cloruro de metileno; constante de calibración: 8900, Δ R 30,94 ohmios; temperatura de medición 25,3° C).

- Para aislar de la mezcla de hidrogenación los compuestos deseados se cromatografian 2,0 g de la base en una columna de 60 g de óxido de aluminio básico (Alox Merck) y se eluyen primeramente con mezcla de tetracloruro de carbono y benceno y luego de benceno y cloroformo. La proporción de benceno
- 30.



416022

La mezcla es al principio de 20 % (volumen/volumen) y durante la elución se aumenta gradualmente hasta el 100 %; luego se prosigue la dilución con mezclas de benceno y cloroformo, primeramente en la proporción de 9:1 (volumen/volumen).

5. Se toman cada vez fracciones de 200 cc y se las concentra hasta sequedad; el residuo (por lo general, un producto oleoso) se pesa y se hace cristalizar.

- Para la identificación, se someten las diversas fracciones a una cromatografía de capa fina. Para ello se emplea, o bien el sistema de disolventes piridina / dioxano / etanol / agua (20:25:50:5), o bien, de preferencia, sólo acetona anhidra. Las fracciones que resultan idénticas en el espectro de luz ultravioleta se combinan entre sí.
- 10.

- Luego se disuelven en acetona hirviente las fracciones 34 a 37 (Toleosas) combinadas, se filtra la solución y se evapora el disolvente; se obtienen 255 mg de un producto con punto de fusión de 176 a 178° C. Las fracciones combinadas 38 a 44 se disuelven en etanol al 45 %, hirviente, se filtra la solución y se evapora el disolvente; se obtienen 510 mg de un producto de punto de fusión de 209 a 210° C. Las fracciones combinadas 45 a 50 se disuelven igualmente en etanol al 95%, hirviente, se filtra la solución y se evapora el disolvente; se obtienen 98 mg de un producto con punto de fusión de 210 a 211° C.
- 15.
 - 20.

25. Otra cromatografía más de las fracciones combinadas 34 a 37, de una parte, y 38 a 50, de otra parte, en óxido de aluminio básico y con el mismo sistema de disolventes que antes proporciona en todas las separaciones dos máximos o respectivamente sólo un máximo.

30. De las fracciones combinadas 34 a 37, 38 a 44 y 45 a 50 se han tomado los espectros de masa; todos los tres espectros de masa aparecen idénticos. En cambio, en los es-



416022

5. espectros de resonancia magnética nuclear se advierten diferencias. Se demuestra con ello que las fracciones 34 a 37 constan de una mezcla de dos sustancias, mientras que las fracciones 38 a 44 y 45 a 50 constituyen una sustancia homogénea, pura.

10. Para la separación preparatoria, se someten luego 140 mg de sustancia de las fracciones combinadas 34 a 37 a una cromatografía de capa fina sobre gel de sílice, con el sistema de disolventes xileno/etilmetilcetona/metanol/dietilamina (40 : 40 : 6 : 2). Se disuelve la sustancia en cloroformo y en esta forma se la aplica a la placa; se procede en dos cursos, siguiendo la separación en el espectro de luz ultravioleta. Efectuada la separación, se eluyen los compuestos por medio de cloroformo a partir de las diversas manchas y se los recristaliza dos veces de acetona.

15. Se obtienen así, a partir de la mancha superior, 60 mg de un compuesto homogéneo, puro, de punto de fusión 190° C; y de la mancha inferior, 55 mg de un compuesto homogéneo, puro, de punto de fusión 208° C. Los espectros de resonancia magnética nuclear demuestran que el compuesto de punto de fusión 208° C es idéntico al de las fracciones 38 a 50.

Ejemplo 2

Variante para el aislamiento de los compuestos

25. Se somete la sustancia de las fracciones combinadas 34 a 37 a una cromatografía en una columna de gel de sílice, con el sistema de disolventes xileno/etilmetilcetona/dietilamina (40 : 20 : 2). Se emplean para ello 100 g de gel de sílice (puro, Merck; diámetro de los granos: 0,05 a 0,125 mm) y se mezclan 460 mg de la sustancia con 500 mg de gel de sílice, que se utilizan en esta forma. El colector de fracciones se ajusta a 100 gotas.

30. Se reúnen las fracciones homogéneas e idénticas se.

416022 = 17 =



- gún el cromatograma de capa fina y se las concentra; el residuo se reocrystaliza de acetona. Se obtienen así, a partir de las fracciones combinadas 39 a 47, 118,4 mg de compuesto con punto de fusión 190° C; y a partir de las fracciones combinadas 63 y 64, 30,7 mg de compuesto con punto de fusión de 208° C. Por el punto de fusión mixto y el espectro de resonancia magnética nuclear, los compuestos han demostrado ser idénticos con los compuestos de punto de fusión correspondiente aislados por medio de cromatografía preparatoria de capa fina según el Ejemplo 1.
5. 10.

La rotación óptica de ambos compuestos se ha determinado en solución metanólica; se halló

para el compuesto de punto de fusión 190° C

$$[\alpha]_D^{27} = -1^{\circ} (c = 0,538 \%)$$

15. para el compuesto de punto de fusión 208° C

$$[\alpha]_D^{27} = -1^{\circ} (c = 0,438 \%).$$

Ejemplo 3

Preparación de los picratos

- Se mezclan entre sí una solución de 10 mg del compuesto de punto de fusión 190° C en 1,5 cc de metanol y una solución de 50 mg de ácido picrico puro en 1 cc de metanol y se sacude la mezcla vigorosamente. Se origina de inmediato un precipitado cristalino de color amarillo de limón, el cual se separa por filtración y se lava consecutivamente con 150 cc de agua y 150 cc de metanol. Después de secar en vacío a 60° C, se obtienen 20 mg de picrato con punto de fusión de 241,1° C (descomposición).
20. 25.

- Por el mismo método que ya se ha descrito se obtienen, a partir de 10 mg del compuesto de punto de fusión 208° C y 50 mg de ácido picrico, 19 mg de picrato con punto de fusión de 234,2° C (descomposición).
- 30.



416022

El cálculo de las proporciones molares muestra que en la sal se hallan, de acuerdo con la teoría, 4 moles de ácido picrico por mol de la base.

Ejemplo 4

5. Hidrogenación sobre PtO₂ en etanol

Se suspenden en un aparato de hidrogenación 4,0 g de 1-[2-(2-piridil)-vinil]-isoquinolina, 0,4 g de óxido de platino y 40 cc de etanol anhidro; la hidrogenación se efectúa a la temperatura del ambiente y con presión normal. Terminada la absorción de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación y se procede a la elaboración final y la purificación tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se obtienen 3,63 g de producto básico (rendimiento: 91 % del teórico), el cual, después de recristalización en acetona, funde a 179-180° C.

10.

15.

20.

0,440 g del producto de la hidrogenación se cromatografían en una columna de 15 g de óxido de aluminio básico y se eluyen con mezclas de tetracloruro de carbono y benceno y de benceno y cloroformo (de manera análoga a la modalidad operatoria del Ejemplo 1). Luego se combinan entre sí (según el resultado de la cromatografía de capa fina) las fracciones 7 a 40 (94,8 mg), 41 a 50 (38,6 mg), 51 a 56 (276,2 mg) y 57 a 59 (12,9 mg) y se las disuelve respectivamente en acetona hirviente; se filtra cada una de las cuatro soluciones acéticas y se las deja cristalizar. Se obtienen:

25.

de las fracciones 7 a 40,

62,3 mg de sustancia con punto de fusión de 183,6° C;

de las fracciones 41 a 50,

30,9 mg de sustancia con punto de fusión de 184,6° C;

30.

de las fracciones 51 a 56,

222,2 mg de sustancia con punto de fusión de 173,2° C; y de las fracciones 57 a 59,

11,6 mg de sustancia con punto de fusión de 207,3° C.



416022

- Al juzgar por el cromatograma de capa fina (en acetona anhidra o en el sistema de disolventes piridina/dioxano/etanol/agua 20 : 25 : 50: 5), la substancia de los tres primeros grupos de fracciones consta de una mezcla de los productos de hidrogenación deseados y de productos secundarios que no se han investigado más detenidamente. En cambio, la substancia de las fracciones 57 a 59 es idéntica, según el punto de fusión mixto y el espectro de resonancia magnética nuclear, al compuesto homogéneo, puro, de punto de fusión 208° C, del Ejemplo 1.

Ejemplo 5

Hidrogenación sobre níquel de Raney en etanol

- Se suspenden en un aparato de hidrogenación 7,5 g de 1-[2-(2-piridil)-vinil]-isoquinolina, 7,5 g de níquel de Raney y 375 cc de etanol anhidro; la hidrogenación se efectúa a la temperatura del ambiente y con presión normal. Después de absorbidos 700 cc de hidrógeno, se interrumpe la hidrogenación, se filtra la mezcla de hidrogenación sobre kieselgur (Celite^R) y se concentra hasta sequedad, en vacío, la solución alcohólica de color amarillo claro. Recristalizando el residuo en etanol anhidro, se obtienen 6,5 g de la base. Para la purificación, se transforma la base en tetraclorhidrato (punto de fusión: 262 a 264° C, con descomposición) y luego se la vuelve a liberar y se la recristaliza otra vez de etanol anhidro. Se obtienen 3,5 g de base con punto de fusión de 199° C.

- 2,0 g de la base se cromatografian en una columna de 60 g de óxido de aluminio básico y se eluyen con mezclas de tetracloruro de carbono y benceno y de benceno y cloroforno (de manera análoga a la modalidad operatoria del Ejemplo 1). Las fracciones 53 a 55, idénticas según la cromatografía de capa fina, dan, combinadas entre sí, un total de 595,2 mg de la base.

416022

= 20 =

416022



La base obtenida se cromatografía luego una vez más en 18 g de óxido de aluminio básico, con el mismo sistema de disolventes que antes. La fracción 33 (267 mg), que en el cromatograma de capa fina aparece como pura y homogénea, es disuelta por separado en etanol absoluto hirviente, se filtra la solución y se deja cristalizar. Se obtienen 230 mg de base con punto de fusión de 200° C. Después de recristalización repetida a partir de etanol acuoso y a partir de acetona, se obtiene un compuesto con punto de fusión de 208° C, el cual, a juzgar por el punto de fusión mixto y el espectro de resonancia magnética nuclear, es idéntico a la base del mismo punto de fusión del Ejemplo 1. No obstante, es dextrógiro:

$$[\alpha]_D^{25} = + 1^{\circ} \text{ (c = 0,538 \%)}.$$

15.

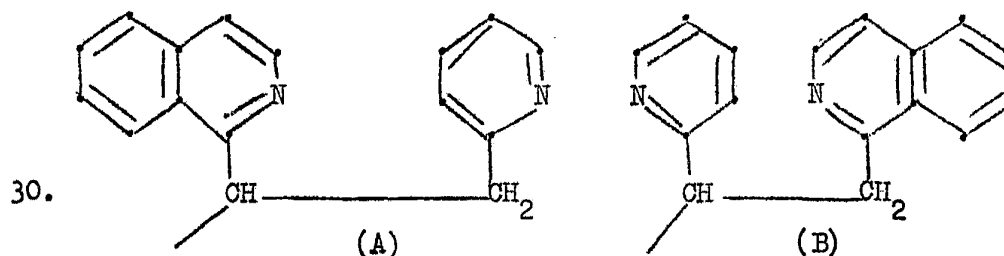
= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 9150/72 del 19 de Junio de 1972.

1.- Procedimiento para la preparación de di-(1-isoquinolil)-di-(2-piridil)-butanos, de las fórmulas A-A, A-B y B-B, donde A y B representan los grupos siguientes:

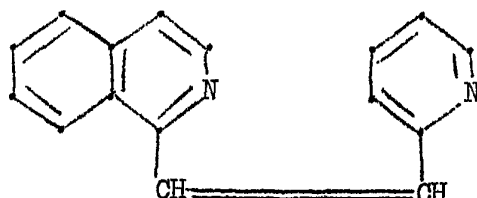
25.





y sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado por someterse un compuesto de vinilo de la fórmula

5.



10. o una sal suya, a una hidrogenación catalítica, en condiciones tales que no se hidrogene el anillo isoquinolínico, aislarse del producto de hidrogenación obtenido el compuesto o los compuestos o respectivamente la mezcla de éstos con punto de fusión superior a 160° C y, eventualmente, hacerse reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente o a temperatura ligeramente elevada y con presión normal o ligeramente elevada.

20.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por efectuarse la hidrogenación con un catalizador de platino, de níquel o de cromóxido de cobre, en un disolvente inerte.

25.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que de la hidrogenación catalítica resultan preferentemente los compuestos 2,3-di-(1-isoquinolil)-1,4-di-(2-piridil)-butano, 1,3-di-(1-isoquinolil)-2,4-di-(2-piridil)-butano y 1,4-di(1-isoquinolil)-2,3-di-(2-piridil)-butano, de las fórmulas A-A, A-B y B-B, según la reivindicación 1, sus mezclas y eventualmente sus sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tras la reacción de aquéllas en estos últimos.

30.

41 6022



5.- Procedimiento para la preparación de di-(1-iso-quinolil)-di-(2-piridil)-butanos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 Junio 1973

p.a.

p.p. JAIME ISERN


Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.

