

Int. Cl. : CO7D; A61K

12012
- 6 DIC. 1976
BOLETIN

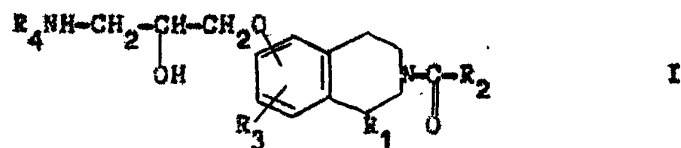
PATENTE DE INVENCION

que por veinte años para España, se solicita a favor de la Firma KNOLL AG. entidad alemana, residente en LUDWIGSHAFEN AM RHEIN, - (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA), por: * PROCEDIMIENTO PARA LA - OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOQUINOLEINA.*

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se conoce toda una serie de sustancias que tienen el efecto de bloqueo para los receptores β es decir, unas sustancias que ocupan los receptores β sin excitar a los mismos. Estas combinaciones, sin embargo, tienen el inconveniente de que la efectividad de bloqueo de β o no se refiere específicamente a un órgano o bien que la compatibilidad de las mismas no es lo óptima o respectivamente que la discrepancia, entre una dosis terapéutica efectiva y una dosis tóxica (índice terapéutico) no es muy grande.

10 La presente invención tiene por objeto los derivados de la isoquinoleína según la fórmula general I



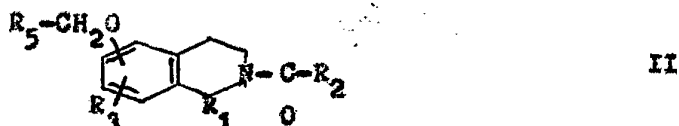
en la que R_1 representa un átomo de nitrógeno o bien un grupo de metilo R_2 un átomo de nitrógeno o bien un resto más bajo de alqui-

15

**POOR
QUALITY**

lo R_3 un átomo de hidrógeno o bien un grupo metoxi y R_4 un resto de butilo terciario o de iso-propilo así como las sales de los mismos con ácidos fisiológicamente compatibles.-

20 La invención tiene al mismo tiempo por objeto un procedimiento para la elaboración de las combinaciones de la fórmula general I, que consiste en que la combinación de la fórmula II,-



25 en la que R_1, R_2 y R_3 tienen la significación arriba indicada, -- siendo R_5 el grupo CH_2-CH o $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{CHOH}$, en que Hal indica un átomo de halogeno es sometida a una reacción con una amina de la fórmula general $R_4\text{NH}_2$ en la que R_4 tiene el significado arriba --
30 tualmente en sus sales, con ácidos fisiológicamente compatibles.

La reacción conforme a la invención puede ser efectuada en presencia o ausencia de un disolvente. Disolventes apropiados son, por ejemplo alcoholes bajos, con preferencia isopropanol. La reacción se realiza con preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente, la misma sin embargo, da asimismo un
35 buen resultado a temperatura de ambiente.-

Las combinaciones de epoxy y de clorohidrina hasta -- ahora no conocidas que sirven como material base para la fabricación de las nuevas sustancias pueden conseguirse de la manera ya
40 conocida por la reacción de los correspondientes derivados de la iso-quinoleina, con epiclrorohidrina.-

Las nuevas combinaciones pueden ser empleadas, como tales o bien en forma de sus sales, en conjunto con ácidos fisiológicamente compatibles. Estos ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido málico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido diamido-sulfónico y ácido málico, y ácido maleico. Las nuevas combinaciones están caracterizadas por una gran eficacia de bloqueo de los receptores, así como una reducida toxicidad.

50 dad. La eficacia de bloqueo de los receptores β puede ser demostra
da en los receptores β del corazón del sistema de los vasos sangüi
neos así como del sistema bronquial. Las nuevas sustancias bloquean
en parte especialmente los receptores β del corazón, lo cual puede
ser de gran importancia para la gama de indicaciones para la que -
55 están previstas las nuevas sustancias.

La especial eficacia en el bloqueo de los receptores β en
el corazón, en comparación con la eficacia del sistema vascular, fué
medida por la toma de un electro-cardiograma y por la medición, res
pectivamente, de la presión arterial en el mismo animal (conejo de
60 Indias) (Compárese con J.R.C. Baird y J. Linnell (1972) en la Re
vista J. Pharm. Pharmac, 24 880 - 885, y H.R. Kaplan, H.R. y M.A.
Comarato (1973). Revista J. Pharmacol. Expe. Ther, 185 395-405).
Para examinar la eficacia broncoconstrictorias se cita la innibi
ción del efecto de la isoprenalina en el sistema bronquial del co
65 nejo de Indias (compárese con H. Konzett, H. R. Bössler (1940), Re
vista Arch exp. Path. Pharmac, 195, 71 - 74).-

Las determinaciones fueron realizadas con la isoquinoleína de 2-ace
til-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hidroxi-3-iso-propilamino-propoxi) (A)
la isoquinoleína de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahydro-6-(2-hidroxi-3- -
70 iso-propilaminopropoxi)-7-metoxi (B)
la isoquinoleína de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hidroxi-3- -
isopropilamino-propoxi) (C)
la isoquinoleína de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hidroxi-3-bu
tilamino terciario-propoxi) (D)
75 en comparación con el propranolol (F), y el prindolol (E) y el prac
tolol (G).

La tabla 1 refleja las dosis intravenosas que por medio
de los experimentos han sido averiguadas (Dosis de efecto) en los -
receptores β del corazón, del sistema de los vasos sanguíneos así
80 como del sistema bronquial ED (Dosis de efecto) del corazón, ED de
los vasos sanguíneos y ED del sistema bronquial.-

T A B L A 1.

Sustancia	Dosis de efecto en el Corazón.	Dosis de efecto en los vasos - sanguíneos.	Dosis de efecto Sistema bronquial.-
A	13 mgs/kg.	80 mgs/kg.	71 mgs/kg.
B	5,5 "	10 "	>40 "
F	1,2 "	1,2 "	0,18 "

De ello resultan para estas sustancias las siguientes relaciones de eficacia:

T A B L A 2.

Sustancia	Corazón: Vasos sanguíneos	Corazón:Sistema bronquial
A	1 : 6,2	1 : 5,5
B	1 : 1,8	1 : >7,2
F	1 : 1	1 : 0,15

Como se puede apreciar, la relación de dosificación para A y B es mucho más favorable que las relaciones de dosificación averiguadas para la combinación comparada. Esto se refiere ante todo a la relación entre la dosis eficiente para el corazón y la dosis eficiente para el sistema bronquial, es decir, que la aplicación de dosis — eficientes para el corazón no conduce a una influencia negativa sobre el sistema bronquial.

La tabla 3 representa la superioridad de las nuevas sustancias en comparación con las sustancias ya conocidas en lo que se refiere a la relación entre el efecto y la toxicidad. Los valores indicados en la columna I corresponden a aquellos valores en la tabla 1/Dosis de eficacia para el corazón, estos valores, sin embargo, están por lo general en un nivel más bajo, dado que los animales fueron previamente tratados con "reserpin". Las determinaciones de la toxicidad fueron realizadas con unos ratones albinos y por medio de la aplicación intravenosa. Los valores obtenidos están indicados en la columna II.-

T A B L A 3.

Sustancia	I Dosis de eficacia en el corazón	II LD ₅₀
C	0,18 mg/kg.	148 mg/kg.
D	0,041 "	128 "
E	0,071 "	22,6 "
F	0,33 "	24,4 "
G	4,37 "	121 "

120 La tabla 3 refleja que C y D son de gran eficacia y poco tóxicas,-
es decir, que las mismas acusan con respecto a las combinaciones -
comparadas E, F y G una proporción mucho más favorable en cuanto a
la relación entre las dosis eficaces y la dosis tóxicas. Para las
nuevas combinaciones, estas relaciones son del orden de aproximada
125 mente 800 hasta más de 3.000, para las combinaciones comparadas en
cambio, estas relaciones oscilan entre aproximadamente 30 hasta un
poco o más de 300.-

Como gama de indicación para las nuevas combinaciones se
ofrece las dificultades cardíacas de tipo funcional como, por ejem
130 plo, 1-a taquicardia o las palpitaciones cardíacas, los defectos
taquicardios en el ritmo cardíaco, la extrasistolia, la angina pec
toris, los síndromes cardíacos hiperkinéticos u otros defectos si
milares, como asimismo la hipertonia.

Como formas de presentación son apropiadas las pastillas
135 cápsulas así como las soluciones aplicables peroral o bien parente
ralmente. Como dosis se han previsto para una aplicación peroral -
aproximadamente 1 hasta 200, para una aplicación intravenosa aproxi
madamente 0,1 hasta 20 mgs. por persona y día.-

Los materiales de partida pueden ser fabricados de la siguiente --
140 forma:

A. Derivados de N-acilo-isoquinoleína

a) 46,0 grs. de 1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-isoquinoleína-hidrobro
muro son reaccionados con 85 mls. de formamida durante una hora a
140°C agitándolos. Después del enfriamiento hasta 100°C, se le añ
145 den 216 mls. de agua, cristalizándose el producto de la reacción.-
Se obtienen 34,0 grs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi- -
isoquinoleína punto de fusión 185,5 hasta 186°C (Etanol).

De manera análoga se obtiene de:

2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-7-metoxi-isoquinoleína P.F.
150 172,5 - 174°C

b) Una mezcla compuesta por 57,6 grs. de hidrobromuro de 1,2,3,4-te
trahidro-6-hidroxi-isoquinoleína 22,6 grs. de acetato de sodio anhi
dro y por 76,6 grs. de anhídrido acético en 300 mls. de cloruro de

155 metileno, es mantenida en ebullición durante una hora y bajo refluj
jo. Se le añaden 300 mls. de agua, se separa la fase orgánica y -
extrae la fase acuosa de nuevo con cloruro de metileno. Después de
concentración por vaporización de los extractos de cloruro de meti-
leno, se disuelven los residuos en hidróxido sódico diluido, se agi
ta durante 30 minutos en el baño de agua en ebullición para segui-
160 damente hacer precipitar el producto de la reacción por la introduc
ción de dióxido de carbono. La sustancia aspirada es cristalizada
del etanol. Se obtienen 43,5 grs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-
6-hidroxí-iso-quinoleína, punto de fusión 135 - 136°C. (Etanol-éter
di-isopropílico).-

165 De manera análoga se obtiene de:
2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxí-1-metilo-isoquinoleína P.F.
161 - 162°C.

c) A una mezcla de 86,3 grs. del hidrocioruro de 1,2,3,4-tetrahidro-
6-hidroxí-7-metoxí-isoquinoleína, 138,2 grs. de carbonato de pota-
170 sio, 600 mls. de cloruro de metileno y 480 mls. de agua, se añaden
gota a gota dentro de una hora 55,5 grs. de propionilcloruro a tem-
peratura de ambiente. Seguidamente se agita aún durante 18 horas -
separándose la fase orgánica y extrayéndose la fase acuosa todavía
dos veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro del me-
tileno son secados y evaporados. Se obtienen 65,8 grs. de la 1,2,3,
175 ,4-tetrahidro-6-hidroxí-7-metoxí-2-propionilo-isoquinoleína punto
de fusión 116 hasta 118°C (Ester etilacético éter di-isopropílico).

d) 122,3 grs. de hidrocioruro de 5-benciloxí-1,2,3,4-tetrahidro-6-me-
toxi-isoquinoleína, 140 mls. de ácido fórmico y 700 mls. de formami-
180 da son calentados durante 2,5 horas con reflujo. Seguidamente se -
echa la mezcla sobre 2 kgs. de hielo, efectuándose la extracción -
con cloruro de metileno. Después de la evaporación de una presión
más reducida de la solución del cloruro de metileno para el secado,
los residuos de metanol y agua son recristalizados. Se obtienen --
185 102,3 grs. de 5-benciloxí-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxí- -
isoquinoleína, punto de fusión de 117,5 hasta 118,5°C.-
89,2 grs. de 5-benciloxí-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxí-iso

190 quinoleína son disueltos en 450 mls. de ácido acético glacial y hidrogenados a temperatura ambiente y a una presión normal, en presencia de 4,5 grs. de carbón de paladio al 5%. Después de terminar la absorción de hidrógeno se realiza mediante la succión la separación del catalizador evaporándose a presión reducida, para el secado. La recristalización de los residuos de etanol da como resultado 57,2 grs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-isoquinoleína 195 na punto de fusión 172,5 - 173,5°C.

De manera análoga se obtiene de:

2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-7-metoxi-1-metilo-isoquinoleína, P.F. 175 - 176°C

200 e) Una mezcla de 122,3 grs. de hidrocloruro de 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoquinoleína, 36,1 grs. de acetato sódico 81,7 grs. de anhídrido acético y de 500 mls. de cloruro de metileno, es agitada durante una hora a temperatura de ebullición. Después del enfriamiento, se le añaden 500 mls. de agua; se separa la fase orgánica y se evapora, a presión reducida, para el secado. De este modo 205 se obtiene 99,5 grs. de 2-acetilo-5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoquinoleína, punto de fusión 94 hasta 95°C (Ester etilacético-éster di-isopropílico).-

De la combinación de benciloxi, se obtienen análogo al ejemplo d) - 210 58,4 grs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidroxi-6-metoxi-isoquinoleína, punto de fusión 186 - 187,5°C.

B. Derivados de (2,3-epoxi-propoxi)-N-acilo-isoquinoleína y de (3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-N-acilo-isoquinoleína

215 a) A una mezcla de 26,6 grs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-hidroxi-isoquinoleína y de 42,5 grs. de epíclorohidrina se añade gota a gota a 60°C, una solución de 6,8 grs. de hidróxido sódico en 90 mls de agua, durante una hora. Se mantiene la mezcla de la reacción todavía durante otra hora a esta temperatura, se deja enfriar, efectuándose varias veces la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica secada por medio del sulfato sódico es concentrada por vaporización triturándose con éter dietílico. Se obtienen 29,0 grs. de 220 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína --

punto de fusión 78 hasta 79°C. (éster etilacético éter dietílico).

De igual modo pueden prepararse los siguientes compuestos:

- 225 2-acetilo-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahidro-iso-quinoleína,
P.F. 69-70°C. (Éster etilacético-éter dietílico)
- 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoqui-
noleína, P.F. 121-121,5°C (Éster etilacético),
- 2-acetilo-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoqui-
noleína, P.F. 111-112°C. (Éster etilacético-éter di-isopropílico).
- 230 6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-propionilo-iso-
quinoleína, P.F. 67 - 68°C (Éter dietílico).-
- 2-acetilo-6-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-meti-
lo-isoquinoleína, P.F. 124°C (Éster etilacético-éter di-isopropílico)
- 235 2-formilo-5-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoqui-
noleína, P.F. 67-68°C (Éter dietílico)
- 2-acetilo-5-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-isoqui-
noleína P.F. 86,5 - 87° (éster dietílico - éter di-isopropílico)
- 2-acetilo-6-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-meti-
lo-isoquinoleína P.F. 119-123°C (Éster etilacético-éter di-isopro-
pílico)
- 240 2-acetilo-7-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína, P
F. 80,5-82°C (Éster etilacético-éter di-isopropílico)
- b) Una mezcla compuesta por 22,1 grs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro
6-hidroxi-7-metoxi-isoquinoleína, por 27,8 grs. de epiclorohidrina y
245 por 0,2 ml. de piperidina, es reaccionada durante 18 horas a tempe-
ratura de 100°C. y con agitación. Después de efectuarse a una pre-
sión más reducida la evaporación para el secado, los residuos son
absorbidos por 75 mls. de cloroformo, se introduce cloruro de ní-
drógeno para proceder de nuevo a la evaporación para el secado.- -
250 Se obtiene 2-acetilo-6-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-7-metoxi-isoquinoleína.
- c) A una mezcla de 53,2 grs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-hidro-
xi-isoquinoleína y de 83,3 grs. de epiclorohidrina, se añade durante
una hora, gota a gota a 60°C, una solución de 13,6 grs. de hidróxido
255 sódico en 180 mls. de agua. La mezcla de la reacción es mantenida
todavía durante una hora a esta temperatura, se deja enfriar la --

nisma y se efectúa repetidas veces la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica secada a través de sulfato sódico, es evaporada y los residuos de la misma son purificados a través de la
260 cromatografía de columna, sobre gel de sílice húmedo (11,5% de agua). Por la elución con una mezcla de cloroformo y éster etilacético (30 : 1), así como por la evaporación, se obtienen 59,7 grs. de 5-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína en forma de aceite incoloro.

265 De igual modo pueden prepararse los siguientes compuestos:

2-acetilo-5-(2,3-epoxy-propoxy)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína --
(aceite incoloro)

2-acetilo-6-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1-metilo-isoquinoleína (aceite incoloro)-2-formilo-6-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-metilo-isoquinoleína P.F. 101 - 102, 58°C.-
270 (Ester etilacético éter dietílico).

2-formilo-8-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoquinoleína, P.F. 73-74°C. (Ester etilacético-éter di-isopropílico).

2-acetilo-8-(2,3-epoxi-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoquinoleína (aceite incoloro)
275

EJEMPLO 1

Una mezcla compuesta de 24,7 grs. de 2-acetilo-6-(2,3-epoxy-propoxy), 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína y de 73,1 grs. de butilamina terciaria, es mantenida en ebullición durante 72 horas y con refluj
280 jo. A una presión reducida se evapora hasta el secado, absorbiendo se los residuos en éter dietílico. Después del enfriamiento y la separación. Por succión, se obtienen 25,1 grs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-propoxy)-isoquinoleína, punto de fusión 74 hasta 75°C (Ester etilacético-éter dietílico).
285

De igual modo pueden prepararse los siguientes compuestos:

2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-propoxi)-7-metoxi-isoquinoleína, P.F. 97-98°C (éster etilacético-éter di-isopropílico), rendimiento: 85%.

290 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-

- propoxi)-6-metoxi-isoquinoleina, P.F. 67-68°C (éster dietílico- - éter diisopropílico), rendimiento: 85%.
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-5-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-
propoxi)-6-metoxi-isoquinoleina, P.F. 57-58°C, rendimiento: 55%.-
295 2-formilo-1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-
propoxi)-7-metoxi-1-metilo-isoquinoleina, P.F. 133,5 - 135,5°C. -
(éster etilacético-éter diisopropílico), rendimiento: 80%.
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-
propoxi)-7-metoxi-1-metilo-isoquinoleina, P.F. 77-78°C (éter dieti-
lico), rendimiento: 40%.
300
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-7-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-
propoxi)-isoquinoleina, P.F. 88-89,5°C (éster etilacético-éter di-
isopropílico), rendimiento: 98%.
- 2-formilo-1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino-terciario-
propoxi)-7-metoxi-isoquinoleina, P.F. 114,5 - 115,5°C, (éster eti-
lacético-éter dietílico) rendimiento: 87%.-
305
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi-
xi)-7-metoxi-isoquinoleina, P.F. 90 - 91°C (éster etilacético-éter
dietílico), rendimiento: 90%.
- 1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-iso-propilamino-propoxi)-7-meto-
xi-2-propionilo-isoquinoleina, P.F. 80 - 80,5°C (éster etilacético
éter dietílico), rendimiento: 94%.-
310
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-5-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi-
xi)-isoquinoleina, P.F. 92-93°C (éster etilacético éter diisopro-
pílico), rendimiento: 93%
315
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-5-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-
propoxi)-isoquinoleina, P.F. 99-100°C (éster etilacético-hexano),
rendimiento: 86%
- 2-formilo-1,2,3,4-tetranidro-5-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-
6-metoxi-isoquinoleina, P.F. 92 - 92,5°C (éster etilacético-éter
dietílico), rendimiento: 93%
320
- 2-acetilo-1,2,3,4-tetranidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi-
xi)-1-metilo-isoquinoleina, P.F. 99 - 100°C (éster etilacético- -
éter di-isopropílico), rendimiento: 41%.

325 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-iso-propilamino-propoxi)-7-metoxi-1-metilo-isoquinoleina, P.F. 110 - 111°C (éster etilacético-hexano), rendimiento: 64%

EJEMPLO 2

330 Una mezcla compuesta de 23,3 grs. de 6-(2,3-epoxy-propoxy)-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina y de 73,1 grs. de butilamina terciaria es reaccionada análogo al ejemplo nº. 1. Con ello se obtiene la base bruta en forma de un aceite incoloro. Para su transformación en el mucato neutro los residuos son calentados en la cantidad décupla de etanol con una parte equivalente en ácido málico (10,5 grs.) durante 30 minutos en reflujo. Después de efectuar el enfriamiento, se obtienen 34,2 grs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-propoxi)isoquinoleina-mucato - punto de fusión 173-174,5°C (metanol acuoso-éster dietílico).-

De igual modo pueden prepararse los siguientes compuestos:

340 mucato de 1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-butilamino terciario-propoxi)-7-metoxi-2-propionilo-isoquinoleina, P.F. 167 - 168°C (descomposición) (agua-acetona), rendimiento: 91%

Mucato de la 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-butilamino terciario propoxi)-isoquinoleina, P.F. 215 - 216°C (descomposición) (agua-acetona), rendimiento: 93%

345 mucato de la 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-8-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-propoxi)-7-metoxi-isoquinoleina (descomposición) (agua-acetona) P.F. 201-202°C, 64%

350 mucato de la 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-8-(2-hidroxi-3-butilamino terciario-propoxi)-7-metoxi-isoquinoleina (descomposición) (metanol éter dietílico) P.F. 182°C, 43%

EJEMPLO 3

23,3 grs. de 6-(2,3-epoxy-propoxi)-2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina se mantienen, conjuntamente con 59,1 grs. de la isopropilamina en 100 mls. de isopropanol, durante cinco horas en reflujo en ebullición. Seguidamente se concentra por vaporización, triturándose los residuos con 150 mls. de éter dietílico. Así se obtienen 27,5 grs. de 2-formilo,1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-isopropila

amino-propoxi)-isoquinoleina, punto de fusión 56,5 hasta 58°C.-

360

El hidrocioruro se obtiene por la reacción de una solución de la base en iso-propanol con ácido clorhídrico etanólico y, adición de éster etilacético, punto de fusión 147 hasta 148°C.

De igual modo puede prepararse los siguientes compuestos:

365

2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi) isoquinoleina, P.F. 75 - 76°C (éster etilacético-éter dietílico), - rendimiento: 79%

Hidrocioruro: P.F. 120 - 121°C

370

2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-iso-propilamino-propoxi)-7-metoxi-isoquinoleina, P.F. 100 - 101°C, (éster etilacético-éter di-isopropílico), rendimiento: 97%

2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi) 7-metoxi-1-metilo-isoquinoleina, P.F. 123,5 - 124,5°C (éster etilacético-éter di-isopropílico), rendimiento: 89%

375

2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-iso-propilamino propoxi)-isoquinoleina. P.F. 50 - 51°C (éter dietílico), rendimiento 77%
nucato: P.F. 104 - 105°C (metanol-éter dietílico).

EJEMPLO 4

380

Los residuos del aparato B, D de éste mismo ejemplo son calentados con 59,1 grs. de isopropilamina así como con 100 mls. de metanol - durante diez horas dentro de un autoclave hasta una temperatura de 100°C. Después de efectuarse, a una más reducida presión, la evaporación para el secado, los residuos son triturados con el éter dietílico. Después de la cristalización del producto en bruto de éster etilacético éter dietílico, se obtienen 8,9 grs. de 2-acetilo-1,2, 3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-iso-propilamino-propoxi)-7-metoxi-isoquinoleina punto de fusión 89 hasta 90°C.

385

EJEMPLO 5

390

Sobre una prensa para comprimidos se fabrican, de una forma ya conocida, las pastillas de la siguiente composición:

20,00 mgs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-isoquinoleina.

100,00 mgs. de almidón de maíz.

- 9,00 mgs. de gelatina
30,00 mgs. de azúcar de leche,
395 15,00 mgs. de talco;
1,50 mgs. de "Aerosil" (R) = (Acido silíceo químicamente puro,-
en distribución sub-microscópicamente fina).-
4,50 mgs. de fécula de patatas (como aglutinante al 6%).

EJEMPLO 6

- De la forma usual, se fabrican grageas de la siguiente composición:
400 2,00 mgs. de 2-formilo-1,2,3,4-tetrahidro-5-(2-hidroxi-3-isopropi-
lamino-propoxi)-isoquinoleina.-

50,00 mgs. de masa para el núcleo.
40,00 mgs. de masa de sacarificación.

- La masa para el núcleo se compone de 9 partes de almidón de maíz, 3
partes de azúcar de leche y una parte de "Luviskol" (Marca registra-
405 da) Tipo VA 64 (polímeros de mezcla de la pirrolidona del vinilo y
del acetato de vinilo, de 60:40, véase la revista "pharm, ind. 1962
586). La masa para la sacarificación se compone de 5 partes de azu-
car de caña, 2 partes de almidón de maíz 2 partes de carbonato de
410 calcio y 1 parte de talco. Las grageas así fabricadas, son provis-
tas a continuación de un recubrimiento resistente a los jugos gá-
stricos.

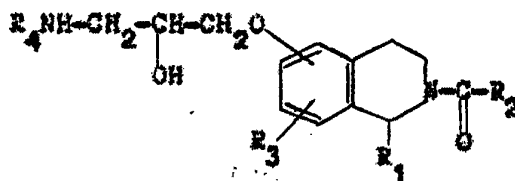
EJEMPLO 7

- 5,0 grs. de 2-acetilo-1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-hidroxi-3-iso-propila-
415 mino-propoxi-7-metoxi)-isoquinoleina son disueltos en 2,0 ltrs. de
agua. La solución es puesta por medio del ácido clorhídrico al va-
lor pH 7,0 para ser regulada isotónicamente con sal común, ésta so-
lución es envasada a continuación, de una forma esterilizada, en am-
pollas de 2 ml. de contenido.-

420

REIVINDICACIONES

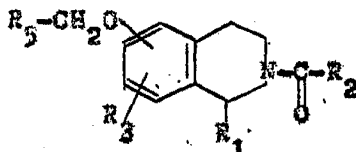
1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de isoqui-
noleina; de la fórmula



- 425 en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno o bien un grupo de se

tilo; R_2 un átomo de hidrógeno o bien un resto más bajo de alquilo
 R_3 un átomo de hidrógeno o bien un grupo metoxi y R_4 un resto de -
isopropilo o bien de butilo terciario, así como las sales de los -
mismos con ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado por-
que una combinación de la fórmula.-

430



435

en la que R_1, R_2, R_3 , tienen el significado arriba indicado, y R_5 es
el grupo $CH_2 - CH -$ o bien $Hal - CH_2 - CHOH-$

en que Hal significa un átomo de halógeno es sometida a una reac-
ción con una amina de la fórmula general R_4NH_2 en la que R_4 tiene
el significado arriba referido, siendo convertidas las combinacio-
nes así obtenidas en sus sales con ácidos fisiológicamente compati-
bles.-

440

2.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA -
ISQUINOLEINA."

Consta la presente memoria descriptiva
de catorce hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

Madrid, 14 NOV. 1975.

M. V. DE LA TORRE
P. P.
Emilio García Arteaga