



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 896.927

Classif. Internat. :

C07D/A61K

Mis en lecture le :

02-12-1983

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 2 juin 1983 à 14 h. 00
au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : EGYT GYOGYSZERVEGYEZETI GYAR,*
30-38 Kereszturi ut, Budapest X (Hongrie)

repr. par Mme. G. Saint Paul, élisant domicile chez Mme.
S. Van Namen , 17 rue des Quatre Chemins, 1300 Wavre,

un brevet d'invention pour : Dérivés d'isoquinoléine, leur procédé
de préparation et médicament les contenant,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Hongrie le 4 juin 1982, n°s 1797/82
1798/82 et 1799/82

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et*
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 2 décembre 1983

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. WUYTS

000007

BREVET D'INVENTION

Société dite : EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

Invention : Gyula DEAK, Erzsébet ZÁRA, née KACZIÁN,
Lajos GYÖRGY, Márton FEKETE, Margit DÓDA,
András SEREGI, Béla KANYICSKA,
Erzsébet TÓTH, née PÉCSI, Mária HORVÁTH, née GAÁL,
Sándor MÁNYAI, Frigyes GÖRGÉNYI et
Györgyi VÁSZOVICS, née REICHMANN

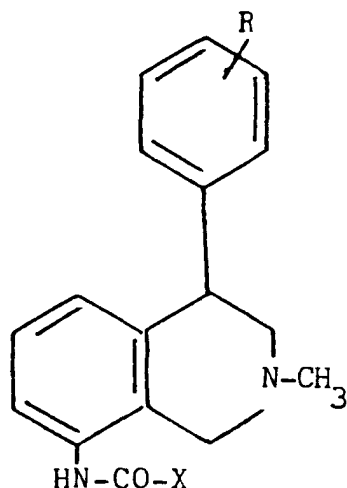
DERIVES D'ISOQUINOLEINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET
MEDICAMENT LES CONTENANT

La priorité conventionnelle suivante est revendiquée :
Demande de Brevet en HONGRIE N°1799/82 du 4 JUIN 1982
et 1797/1982 et 1798/1982 du 4 juin 1982.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de 4-aryl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, à un procédé pour les préparer et à des compositions pharmaceutiques les contenant.

Des dérivés de 8-amino-4-aryl-2-alkyl-tétrahydro-isoquinoléine dont le groupe amino est substitué par un groupe acyle dérivé d'un acide carboxylique aliphatique saturé ou insaturé, ne contenant pas plus de 6 atomes de carbone, un acide carboxylique aromatique ou un acide carboxylique arylaliphatique contenant 7 à 10 atomes de carbone, sont décrits dans le Brevet britannique n° 1.164.192. Ces composés présentent un effet thymoleptique et stimulateur du système nerveux central. Des composés de structure similaire sont décrits dans les Demandes de Brevets allemands publiées avant examen n° 1 670 848 et 1 795 829.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 4-aryl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine représentés par la formule générale I ci-après :



(I)

et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un atome d'halogène, et

X est un groupe de formule générale ci-après :

$-CH_2)_n - NR^1R^2$, $-NH-R^3$ ou $-OR^4$

où

 R^1 et R^2

peuvent être identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou R^1 et R^2 forment conjointement avec l'atome d'azote adjacent auquel ils sont fixés, un cycle hétérocyclique saturé pentagonal ou hexagonal, qui peut éventuellement contenir un autre atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe imino éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur ;

n est un nombre entier égal à 1, 2, 3 ou 4 ;

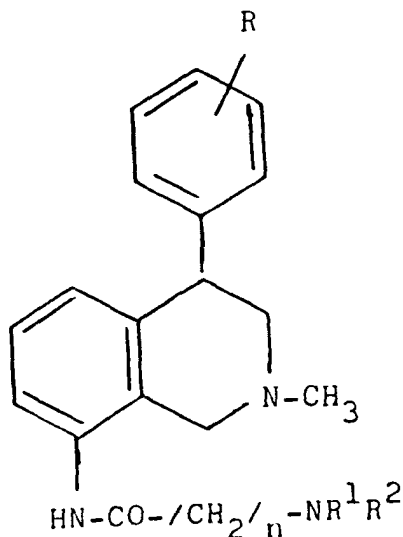
 R^3

est un groupe alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué et

 R

est un groupe alkyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur.

Un sous-groupe préféré des composés de formule générale (I) est représenté par la formule générale (IA) ci-après :



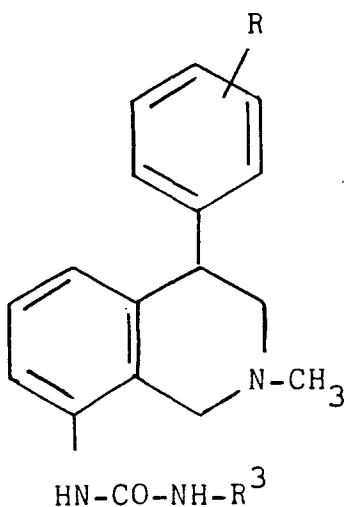
(IA)

(dans laquelle R , R^1 , R^2 et n sont tels que définis plus haut).

Des représentants préférés des composés de formule générale (IA) sont les composés suivants :

- 8-(éthylamino-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-
 1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine ;
 8-(n-butylamino-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-
 1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine ;
 8-(éthylamino-acétylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-
 tétrahydro-isoquinoléine ;
 8-(n-butylamino-acétylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-
 tétrahydro-isoquinoléine ;
 et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de
 vue pharmaceutique.

Un autre sous-groupe préféré des composés de formule
 générale (I) est représenté par la formule (IB) ci-après :



(où R et R^3 sont tels que définis plus haut).

Des représentants préférés des composés de formule
 générale (IB) sont les dérivés suivants :

- 8-(n-butyl-carbamoylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-
 1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine ;
 8-(n-butyl-carbamoylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-
 tétrahydro-isoquinoléine ;
 et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue

gsp

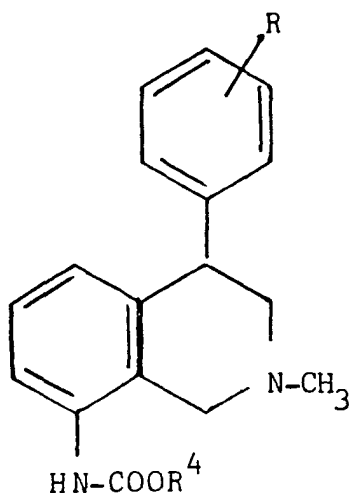
pharmaceutique.

Encore un autre sous-groupe préféré des composés de formule générale (I) correspond à la formule générale (IC) ci-après

5

10

15



(IC)

(où R et R⁴ sont tels que définis plus haut).

Un représentant préféré des composés de formule générale (IC) est la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, en particulier son chlorhydrate. Ce composé et ses sels possèdent des propriétés thérapeutiques particulièrement avantageuses.

Le terme "groupe alkyle inférieur" utilisé dans le présent contexte, se rapporte à des groupes aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée ayant 1 à 6 et en particulier 1 à 4 atomes de carbone (par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, etc. Le terme "atome d'halogène" englobe les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode. Le noyau hétérocyclique saturé pentagonal ou hexagonal formé par R¹, R² et l'atome d'azote adjacent auquel ils sont fixés, peut être, par exemple, un

groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, pipérazino ou pipérazino dont l'atome d'azote est substitué (par exemple, les groupes N-alkyl-, ou N-benzyl-pipérazino, comme N-méthyl-pipérazino). Le symbole n est de préférence
 5 égal à 1 ou 2. Le substituant R est fixé de préférence en position para du cycle phényle.

R^3 , en tant que groupe phényle éventuellement substitué, peut porter un ou plusieurs substituants identiques ou différents, comme un ou des atomes d'halogène (par exemple de chlore, de brome, d'iode) et/ou un groupe alkyle (par
 10 exemple, méthyle, éthyle, etc..).

Les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de formule générale (I), peuvent être formés avec des acides organiques ou minéraux
 15 acceptables du point de vue pharmaceutique. Ainsi, les sels peuvent être formés avec des acides minéraux (par exemple, avec des acides halogénhydriques comme des chlorhydrates, des bromhydrates), des sulfates, des phosphates, etc.. ou des acides organiques (comme des formiates, des acétates, des pro-
 20 pionates, des lactates, des maléates, des tartrates, des benzoates, des salicylates, etc...).

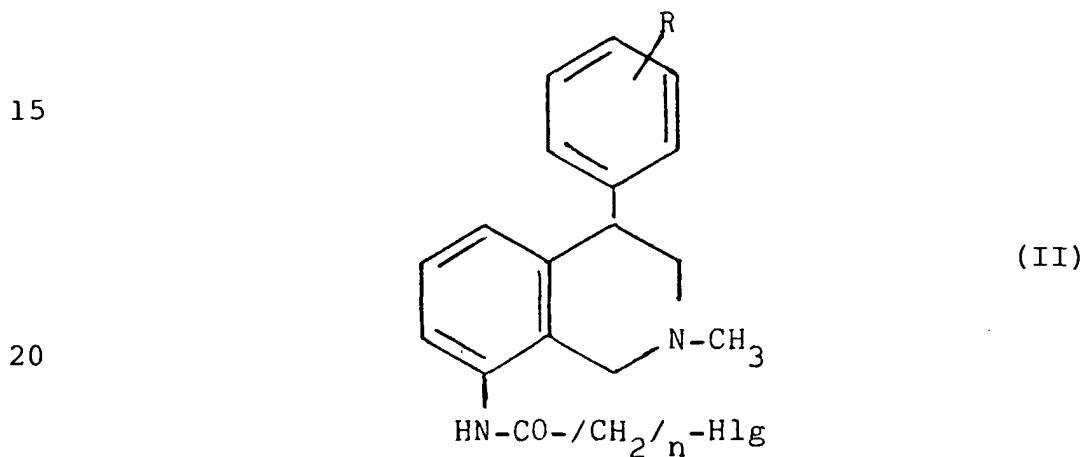
Conformément à une autre caractéristique de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule générale (I) dans la-
 25 quelle

R est un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alkyle, et X représente un groupe de formule générale $-(CH_2)_n-NR^1R^2$, $-NH-R^3$ ou $-OR^4$, où
 R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et représen-
 30 tent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ou bien R^1 et R^2 forment avec l'atome d'azote adjacent auquel ils sont rattachés, un noyau hétérocyclique saturé pentagonal ou hexagonal qui peut éventuellement contenir un autre atome
 35 d'oxygène ou de soufre, ou un groupe amino éventuel-

lement substitué par un radical alkyle inférieur ;
 n est un nombre entier égal à 1,2,3 ou 4 ;
 R^3 est un radical alkyle inférieur ou phényle éventuel-
 lement substitué et
 5 R^4 est un groupe alkyle inférieur, halo-alkyle infé-
 rieur ou phényl-alkyle inférieur

et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de
 vue pharmaceutique, lequel procédé consiste :

a) pour préparer des composés de formule générale
 10 (IA), (où R, R^1, R^2 et n sont tels que définis plus haut), à
 faire réagir un composé de formule générale (II) ci-après :



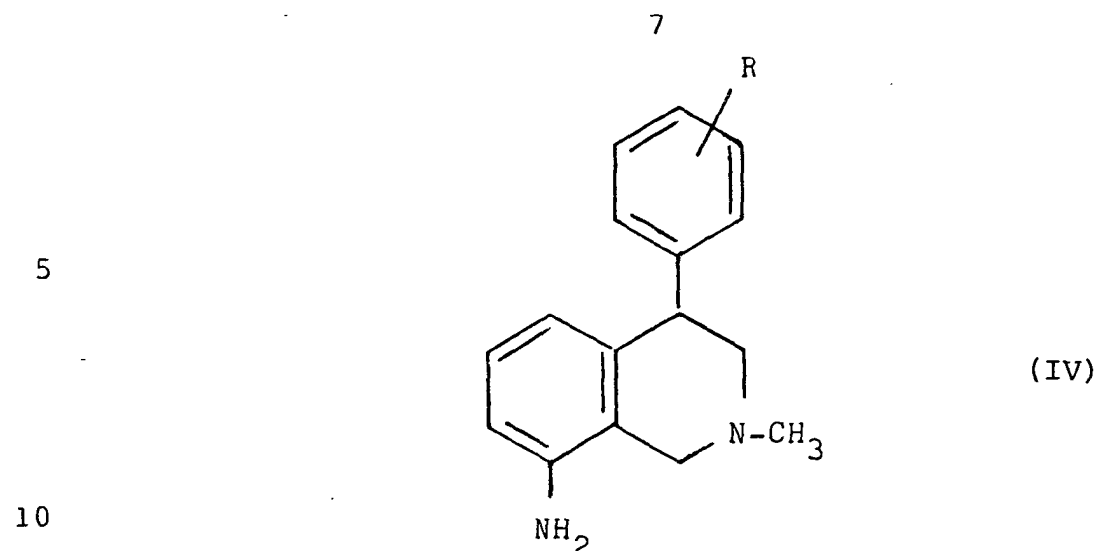
(dans laquelle Hlg représente un atome d'halogène et R et n
 25 sont tels que définis plus haut) ou un sel de celui-ci, avec
 une amine de formule générale (III) ci-après



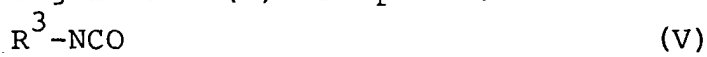
(où R^1 et R^2 sont tels que définis plus haut) ou un sel de
 celle-ci ; ou bien

30 b) pour préparer des composés de formule générale
 IB (où R et R^3 sont tels que définis plus haut) ,

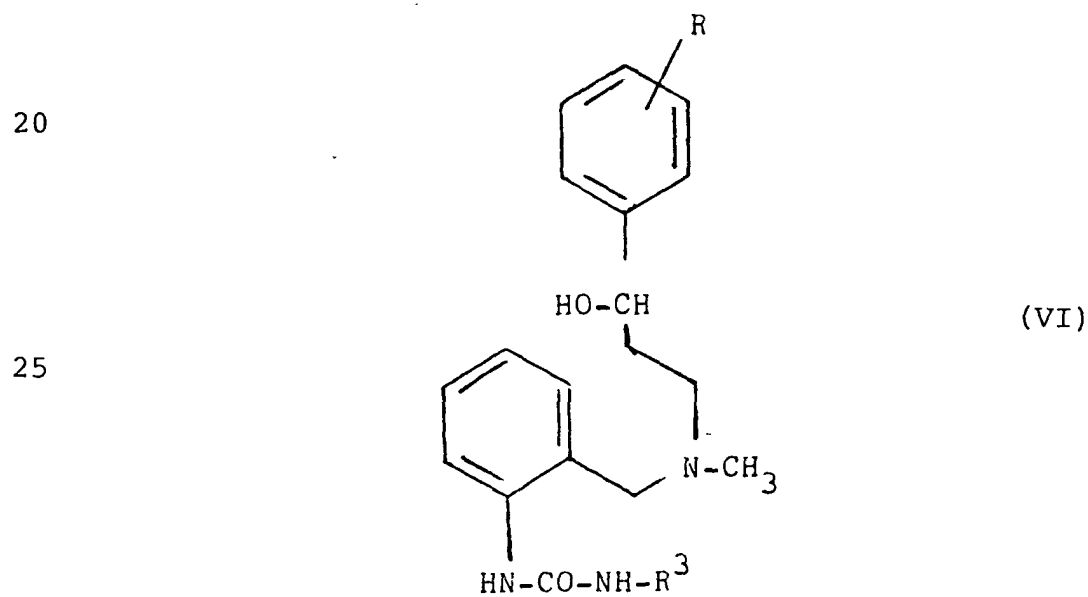
b₁) à faire réagir un composé de formule générale
 (IV) ci-après :



(où R est tel que défini plus haut) avec un isocyanate représenté par la formule générale (V) ci-après :



15 (où R³ est tel que défini plus haut), ou
 b₂) à soumettre un composé de formule générale (VI) ci-après :



(où R et R³ sont tels que définis plus haut) à une cyclisation ; ou

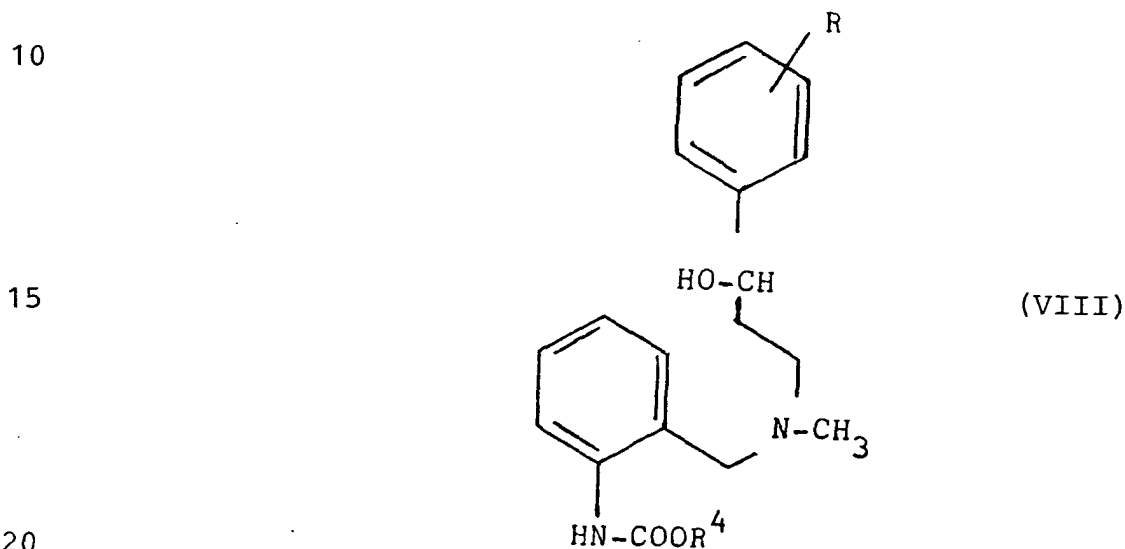
c) pour préparer des composés de formule générale (IC) (où R et R⁴ sont tels que définis plus haut),

c₁) à faire réagir un composé de formule générale (IV) (où R est tel que défini plus haut) avec un halogénoformiate de formule générale (VII) ci-après :



5 (où Hlg est un atome d'halogène, de préférence de chlore ou de brome, et R⁴ est tel que défini plus haut) ; ou

c₂) à soumettre un composé de formule générale (VIII) ci-après :



(où R et R⁴ sont tels que définis plus haut) à une cyclisation, et si cela est désiré, à convertir un composé de formule générale (I) en l'un de ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

25

Conformément au procédé a) de la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (II) ou un sel de celui-ci, avec une amine de formule générale (III) ou un sel de celle-ci. Cette réaction peut être de préférence réalisée dans un solvant organique inerte. Comme milieu réactionnel, on peut utiliser de préférence des alcools aliphatiques, en particulier du méthanol ou de l'éthanol. La réaction peut être réalisée à température élevée, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel.

30

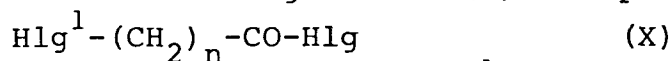
gsp

Le mélange réactionnel peut être traité selon des
5 méthodes connues en elles-mêmes. Ainsi, on peut procéder en
chassant le solvant par distillation et isoler le produit
par extraction par un solvant organique.

Rc1ccccc1CNCN

(XI)

Conformément à la première méthode, un composé de formule générale (XI) est soumis à une cyclisation et on fait réagir le composé de formule générale (IV) ainsi obtenu avec un halogénure d'acide de formule générale (X) ci-après :



La cyclisation des composés de formule générale (XI) peut être effectuée dans un solvant organique inerte. Comme milieu de réaction, on peut utiliser des hydrocarbures halogénés (par exemple du chlorure de méthylène, du chloroforme, etc..). La réaction peut être accomplie en présence d'un

catalyseur acide. On peut utiliser dans ce but des acides minéraux (par exemple, de l'acide sulfurique, de l'acide polyphosphorique ou des polyphosphates, etc..). La réaction a déjà lieu à basse température, par exemple à 0-5°C.

5 La réaction du composé de formule générale (IV) ainsi obtenu avec le chlorure d' ω -halogéno acide de formule générale (X) peut être réalisée dans un solvant organique inerte. Comme milieu de réaction, on peut utiliser de préférence des hydrocarbures aromatiques (par exemple, du benzène,
10 ne, du toluène, du xylène, etc..). La réaction peut être avantageusement effectuée à température élevée, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction peut être accomplie en présence d'un agent de fixation d'acide (par exemple une base organique tertiaire, comme la
15 triéthylamine, la quinoléine, etc..).

Le composé de formule générale (II) peut être isolé du mélange réactionnel par des méthodes connues (par exemple, filtration, cristallisation, etc..).

20 Les composés bruts de formule générale (II) peuvent être directement utilisés pour la préparation des composés de formule générale (I) sans purification.

Conformément à une autre méthode, les matières de départ de formule générale (II) peuvent être préparées en faisant réagir un composé de formule générale (XI) avec un
25 halogénure d' ω -halogéno-acide de formule générale (X) en soumettant le composé de formule générale (IX) ci-après :

gpp



Le mélange réactionnel peut être traité selon des méthodes connues en elles-mêmes. Ainsi, on peut évaporer le

W

solvant et purifier le résidu par des méthodes chromatographiques.

Les matières de départ de formule générale (IV) peuvent être préparées par cyclisation des composés de formule générale (XI).

Conformément au procédé b_2), un composé de formule générale (VI) est soumis à une cyclisation. La cyclisation est effectuée en présence d'un catalyseur acide. On peut utiliser dans ce but des acides minéraux (par exemple, l'acide sulfurique, l'acide polyphosphorique, etc..) ou des acides de Lewis (par exemple, le trifluorure de bore, le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure d'étain, etc..). L'acide sulfurique constitue un catalyseur acide particulièrement utile. La réaction est effectuée dans un solvant organique, de préférence dans un hydrocarbure halogéné (par exemple, le chlorure de méthylène, le chloroforme, etc..). La température de réaction dépend de l'activité du catalyseur. Si l'acide sulfurique est utilisé comme catalyseur, la réaction a rapidement lieu déjà à basse température, par exemple à 0 - 6°C.

Le mélange réactionnel peut être traité selon des méthodes connues en elles-mêmes. Si l'acide sulfurique est utilisé comme catalyseur, le mélange réactionnel acide est versé sur de la glace, le mélange obtenu est alcalinisé et le produit est isolé par extraction. Comme agents d'extraction, on peut utiliser de préférence des hydrocarbures halogénés (par exemple, le chloroforme).

Les matières de départ de formule générale (VI) peuvent être préparées en faisant réagir un composé de formule générale (XI) avec un isocyanate de formule générale (V). La réaction est effectuée d'une manière analogue à celle du procédé b_1) de la présente invention.

Conformément au procédé c_1) de la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (IV) avec un halogéno-formiate de formule générale (VII). On

gsp

préfère utiliser des composés de formule générale (VII) dans laquelle Hlg est un atome de chlore. La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte. Comme milieu de réaction, on peut utiliser de préférence, des hydrocarbures aromatiques
5 (par exemple du benzène, du toluène, du xylène, etc...). La réaction peut être accomplie de préférence à température élevée, en particulier au point d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction peut également être effectuée en l'absence d'un solvant. La réaction peut être de préférence réalisée en
10 présence d'un agent de fixation d'acide, tel que des amines tertiaires, par exemple, la triéthylamine ou la quinoléine.

Le mélange réactionnel peut être traité selon des méthodes connues en elles-mêmes. Ainsi, on peut procéder par évaporation du mélange réactionnel, alcalinisation du résidu (par
15 exemple, avec de l'hydroxyde d'ammonium) et extraction du composé désiré de formule générale (I) par un solvant organique (par exemple, le chloroforme).

Les composés de formule générale (IV) utilisés comme matière de départ, peuvent être préparés en soumettant un composé de formule générale (XII) à une cyclisation.
20

Conformément au procédé c_2) de la présente invention, on soumet un composé de formule générale (VIII) à une cyclisation. La cyclisation peut être effectuée en présence d'un catalyseur acide, par exemple des acides minéraux (comme de l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide polyphosphorique, etc...) ou des acides de Lewis (par exemple du chlorure d'aluminium, du trifluorure de bore, du chlorure de zinc ou d'étain, etc...). On peut travailler de façon particulièrement
25 avantageuse en présence d'acide sulfurique comme catalyseur.

30 La réaction est effectuée dans un solvant organique inerte. Comme milieu de réaction, on peut utiliser des hydrocarbures halogénés (par exemple, du chlorure de méthylène, du chloroforme, etc...). La température de réaction dépend de l'activité du catalyseur ; la réaction peut être généralement
35 effectuée entre 0-80°C.

gsp

Les composés de formule générale (I) peuvent être isolés par des méthodes connues en elles-mêmes. Si de l'acide sulfurique est utilisé comme catalyseur, on peut procéder de préférence en versant la solution d'acide sulfurique sur de la
5 glace, en alcalinisant le mélange et en purifiant le composé de formule générale (I) par extraction par un solvant organique (par exemple du chloroforme).

Les matières de départ de formule générale (VIII) peuvent être préparées en faisant réagir un composé de formule
10 générale (XI) avec un halogène-formiate de formule générale (VII). La réaction peut être réalisée d'une façon analogue à celle du procédé c_1).

Les composés de formule générale (VIII) ainsi obtenus peuvent être soumis à une cyclisation après ou - de préfé-
15 rence - sans isolation.

Les composés de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent être convertis en leurs sels d'addition d'acides formés avec des acides acceptables du point de vue pharmaceutique. La formation de sel peut être effectuée par des méthodes usuel-
20 les et généralement connues. Ainsi, on peut procéder de préférence en faisant réagir un composé de formule générale (I) avec l'acide correspondant, dans un solvant organique inerte convenable. L'acide est de préférence utilisé en quantité stœchiométrique. On peut aussi libérer le composé de formule
25 générale (I) à partir d'un sel inacceptable du point de vue pharmaceutique, à l'aide d'une base forte et faire réagir la base libre de formule générale (I) avec l'acide correspondant acceptable du point de vue pharmaceutique.

Les nouveaux composés de formule générale (I) et
30 leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, possèdent des propriétés pharmaceutiques utiles et exercent des effets particulièrement intéressants sur le système nerveux central.

Les composés conformes à la présente invention sont
35 particulièrement utiles en tant que constituants actifs dans

cnp

des agents antidépresseurs et des agents antiparkinsonniens.

Conformément à une autre caractéristique de la présente invention, celle-ci a pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de formule générale (I) ou un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique de ceux-ci, en mélange avec des excipients et/ou des supports pharmaceutiques inertes convenables.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être mises sous des formes convenant à l'administration orale (par exemple, comprimés, capsules, pilules, pilules dragéifiées, dragées, solutions, émulsions, suspensions) ou parentérale (par exemple, injections). Les compositions pharmaceutiques peuvent contenir des supports usuels inertes, solides ou liquides (par exemple, talc, amidon, stéarate de magnésium, carbonate de magnésium, carbonate de calcium, eau, alcools, polyalkylène glycols, etc...). Les compositions peuvent aussi comprendre des adjuvants pharmaceutiques (par exemple, des agents mouillants, des agents de désagrégation, des agents aromatisants, des agents correcteurs du goût, etc...).

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention peuvent être préparées par des méthodes connues en elles-mêmes, de l'industrie pharmaceutique.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

L'activité pharmacologique des composés conformes à la présente invention, est déterminée par les tests suivants :

1.) Toxicité aiguë : administration (s.c.) sous-

gm

cutanée, valeur de DL_{50} mesurée après une période d'observation de 96 heures.

2.) Dose s.c. qui inhibe la catalepsie induite par une dose de 13 μ moles/kg d'halopéridol, chez 50 % des souris.

5 3.) La plus faible dose i.p. (intra-péritonéale) qui augmente encore ou diminue la mobilité spontanée des souris.

4.) Dose s.c. qui inhibe la catalepsie induite par une dose de 110 μ moles/kg de tétrabenazine, chez 50 % des souris.

10 5.) Dose s.c. qui inhibe la ptose induite par une dose de 79 μ moles/kg de tétrabenazine, chez 50 % des souris.

6.) La plus faible dose s.c. qui empêche encore la diminution de la température rectale provoquée par l'administration d'une dose de 1,6 μ moles/kg de réserpine.

15 7.) La plus faible dose s.c. qui augmente encore la pression sanguine et l'effet de scillement de la membrane chez les chats.

8.) La plus faible dose s.c. qui induit encore une stéréotypie chez les rats.

20 9.) La dose qui induit le comportement caractéristique de déplacement en rond après la lésion électrolytique de la substance noire.

10.) La dose qui induit une diminution notable du niveau de prolactine après un traitement de 4 jours par une dose
25 de 0,073 μ mole/kg d'oestradiol, chez les rattes ovariectomisées trois semaines plus tôt.

Les composés d'essai suivants sont utilisés :

- Composé A = produit de l'Exemple 4
- Composé B = produit de l'Exemple 8
- 30 - Composé C = produit de l'Exemple 10
- Composé D = produit de l'Exemple 11
- Composé E = produit de l'Exemple 17
- Composé F = produit de l'Exemple 18
- Composé G = produit de l'Exemple 13
- 35 - Composé H = produit de l'Exemple 12

- Composé I = produit de l'Exemple 20
- Nomifensine = composé de référence, à savoir la 8-amino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, décrite dans le Brevet britannique n° 1 164 192.

5 Les résultats des tests sont résumés dans les Tableaux I et II ci-après.

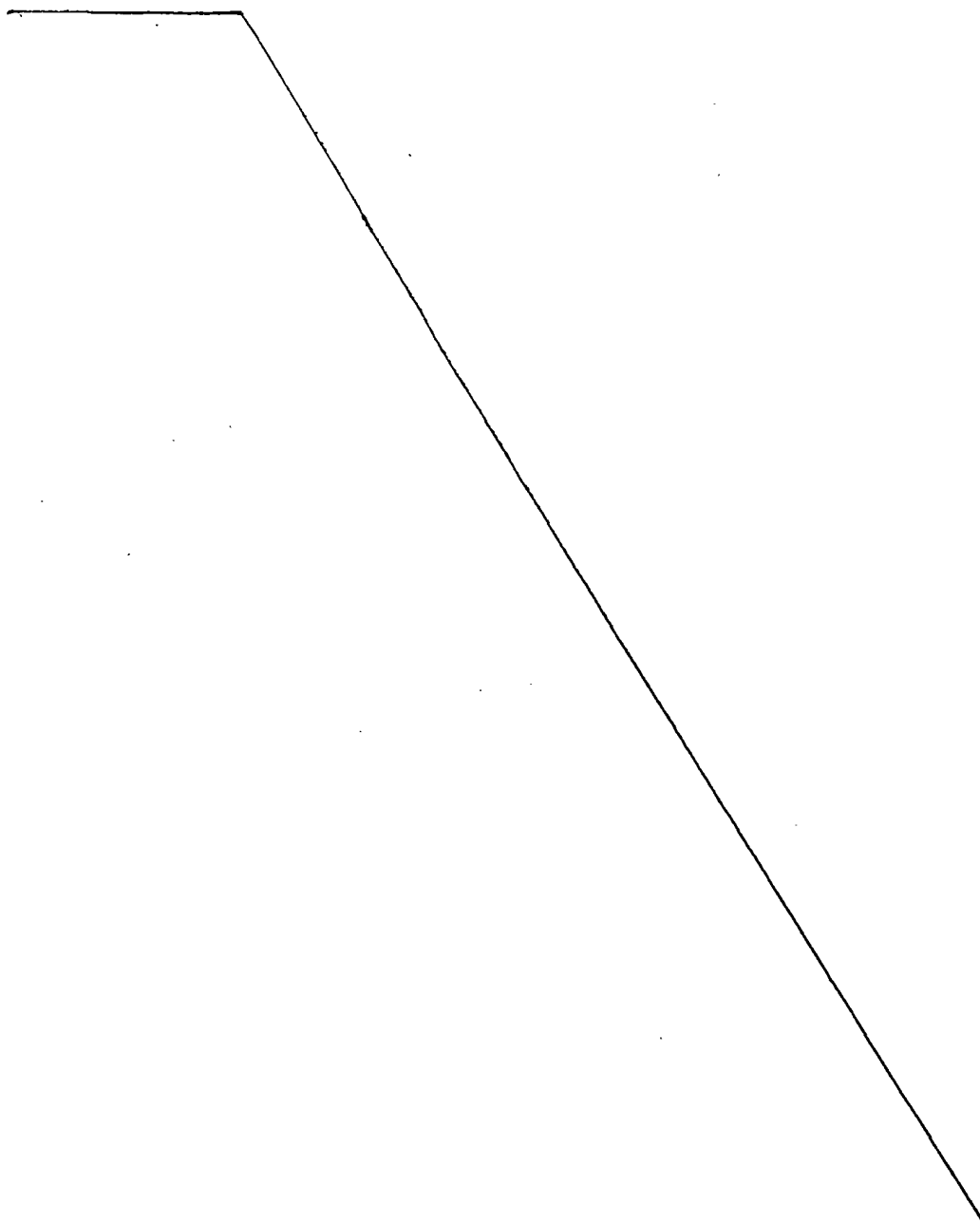


TABLEAU II

5	COMPOSE d'ESSAI	T E S T S			
		7	8	9	10
	Nomifensine	1,4	23	42	28
	A	5,2	89	144	
	B	4,3	>178		96
10	C	1,1	68		
	D	1,0	64		36
	E	6,1	275		143
	F	>11	178		107
15	G	2,1	108		
	H	2,2	183		
	I	1,3	21	39	26

20 Les données de toxicité aiguë sont déterminées chez la souris. Les tests 2 à 6 sont également effectués chez les souris. Les doses sont exprimées en $\mu\text{moles/kg}$. L'indice thérapeutique (I.T.) est le quotient de DL/DE.

25 Dans le test 3 : "+" = augmentation de la mobilité et "-" = diminution de la mobilité.

Le signe ">" signifie qu'à la dose donnée, le composé est inactif.

TBZ = Tétrabénazine

30 Les tests 7 à 10 sont réalisés sur des chats et des rats, les doses sont exprimées en $\mu\text{moles/kg}$.

35 Les tests 2,8,9 et 10 conviennent pour l'évaluation de l'effet stimulant de la formation de dopamine des composés d'essai (agent antiparkinsonnien potentiel). Les tests 4,5, 6 et 7 fournissent des informations sur l'effet inhibiteur de la prise de catécholamine (activité antidépresseive potentielle).

GSP

Le composé de référence, la Nomifensine, est un agent antiparkinsonnien et antidépresseur bien connu.

Les nouveaux composés de formule générale (I) n'augmentent pas la mobilité spontanée de la souris, contrairement à la Nomifensine qui l'accroît. L'absence de cet effet stimulant psychomoteur analogue à celui de l'amphétamine, est favorable du point de vue thérapeutique.

Le composé C surpasse l'activité de la Nomifensine dans trois tests. Le composé D est plus actif que la Nomifensine dans plusieurs tests également et dans le test anti-réserpine, il présente un indice thérapeutique plus intéressant. Les composés G et H présentent une activité très élevée et donnent un bon indice thérapeutique. Le composé I possède des propriétés thérapeutiques remarquables. Sa toxicité est bien plus faible et son activité est supérieure à celle de la Nomifensine - l'indice thérapeutique du composé I est environ 2 à 6,8 fois plus élevé que celui de la Nomifensine, dans les divers tests.

En comparant le test anti-halopéridol de type générateur de dopamine et l'activité anti-tétrabénazine étant caractéristique de l'effet antidépresseur, on peut établir que :

Le quotient des valeurs de DE des colonnes 2 et 4 est le plus élevé pour le composé I ($55 : 13 = 4,2$). Cela signifie que ce composé est relativement un antidépresseur plus fort qu'il n'est un agent antiparkinsonnien. Ce quotient est élevé dans le cas de la Nomifensine (1,6), du composé D (1,8), du composé E (2,7) et du composé F (1,7).

D'un autre côté, ce quotient est faible dans le cas des composés G et H, qui présentent une plus forte activité anti-dopamine, antipartkinsonnien.

EXEMPLE 1

Maléate de 8-/(éthylamino-acétylamino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On fait réagir un mélange de 5,3 g (0,015 mole) de

anp

chlorhydrate de 4-phényl-8-(chloro-acétyl-amino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 15 ml (10,4 g, 0,23 mole) d'éthylamine et 50 ml d'éthanol dans un tube scellé à 60°C, pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé, l'huile résiduelle (7,1 g) est triturée avec 50 ml d'eau, le mélange est alcalinisé par addition de 30 ml d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. Le mélange est extrait à 10 reprises par chaque fois une portion de 100 ml d'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée. L'huile résiduelle est triturée avec de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 4,3 g (0,0133 mole) de 8-éthylamino-acétylamino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine brute sous la forme d'une poudre blanc-jaunâtre.

La base ainsi obtenue est dissoute dans 30 ml d'éthanol et une solution de 1,6 g (0,01238 mole) d'acide maléique et 15 ml d'éthanol lui est ajoutée. Le produit précipité est séparé par filtration. On obtient ainsi 5,2 g du produit dont le nom est indiqué dans le titre, P.F. 169°C. Par recristallisation dans 50 ml d'éthanol, on obtient 4,7 g du composé pur. Rendement : 71,2 % , P.F. 170°C

Analyse : $C_{24}H_{29}N_3O_4$ (439,515)

Valeurs calculées : C% = 65,60 H% = 6,65 N% = 9,56

Valeurs trouvées : C% = 65,38 H% = 6,74 N% = 9,62

La 8-(éthylamino-acétylamino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine base fond à 111°C (à partir d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole).

Analyse : $C_{20}H_{25}N_3O$ (323,439)

Valeurs calculées : C% = 74,27 H% = 7,79 N% = 12,99

Valeurs trouvées : C% = 74,41 H% = 7,97 N% = 13,13

La matière de départ peut être préparée de la façon suivante : On dissout 31,9 g (0,09 mole) de maléate de 8-amino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine dans 200 ml d'eau, puis on ajoute 500 ml d'éther et on alcalinise le mélange en ajoutant 150 ml d'une solution aqueuse

gsp

à 30 % d'hydroxyde de sodium sous refroidissement et agitation. La phase étherée est séparée et la couche aqueuse est à nouveau extraite à trois reprises par des portions successives de 300 ml d'éther. La solution étherée réunie est séchée
 5 sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée sous vide (25°C/20 Torr). L'huile jaune résiduelle (22,5 g) est dissoute dans 600 ml de benzène anhydre et une solution de 7,6 ml (11,4 g, 0,101 mole) de chlorure de chloroacétyle et 40 ml de benzène anhydre, est ajoutée goutte-à-goutte sous agitation. Le mé-
 10 lange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures et refroidi. Le produit précipité est filtré, lavé à trois reprises avec des portions de 60 ml de benzène anhydre et à trois reprises avec des portions de 70 ml d'éther anhydre. On obtient ainsi 32 g d'une poudre blanche. P.F. 217°C (dé-
 15 composition). Après recristallisation dans 230 ml d'éthanol, on obtient 25,5 g du produit recherché sous la forme d'une poudre blanche. Rendement : 81 % ; P.F. 222° C (décomposition).

Analyse : $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O$ (M = 351,278)

20 Valeurs calculées : C% = 61,54 H% = 5,74 N% = 7,97
 Cl% = 20,19 Cl% = 10,09

Valeurs trouvées : C% = 61,23 H% = 5,66 N% = 8,00
 Cl% = 20,41 Cl% = 10,17

La matière de départ peut aussi être préparée de
 25 la façon suivante : on dissout 3,12 g (0,012 mole) de N-[2-amino-benzyl]-1-phényl-2-méthylamino-1-éthanol dans 70 ml d'éther anhydre, puis on y ajoute goutte-à-goutte 0,95 g (0,012 mole) de pyridine anhydre et ensuite 1,62 g (0,0144 mole) de chlorure de chloro-acétyle en agitant vigoureusement
 30 et en refroidissant avec de la glace à 3-6°C. Le mélange réactionnel blanc-jaunâtre contenant un précipité est agité à la température ambiante pendant 30 minutes, versé dans 100 ml d'eau glacée et extrait à trois reprises par des portions de 100 ml d'éther. La solution étherée est séchée
 35 sur du sulfate de sodium anhydre pendant 30 minutes et

gsp

éaporée sous vide sans chauffage. Le composé N-chloro-acétylé brut ainsi obtenu est immédiatement soumis à une cyclisation.

Le produit huileux obtenu dans le paragraphe précédent est dissous dans 30 ml de dichlorométhane, filtré et versé dans 20 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est agité à 0-3°C pendant 15 minutes et l'agitation est poursuivie pendant 20 minutes supplémentaires. Le mélange réactionnel est versé sur 100 g de glace et extrait à quatre reprises par des portions de 200 ml de chloroforme. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et éaporée sous vide. On obtient ainsi 3,0 g d'une poudre orange. Le produit est lavé à trois reprises avec des portions de 30 ml d'éther. On obtient ainsi 2,3 g d'une poudre beige. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,6 g de 4-phényl-8-chloro-acétylamino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sous la forme d'une poudre blanche ; rendement : 42,4 % ; P.F. 240°C (décomposition).

Analyse : $C_{18}H_{19}ClN_2O$ (M = 314,817)

Valeurs calculées : C% = 68,67 H% = 6,08 N% = 8,90 Cl% = 11,26
Valeurs trouvées : C% = 68,42 H% = 5,95 N% = 8,96 Cl% = 11,12

1,5 g (0,00475 mole) de la base ci-dessus sont mis en suspension dans 5ml d'éthanol, puis 5 ml d'éther saturé d'acide chlorhydrique sont ajoutés à chaud et la solution est rendue trouble par addition d'éther. Le produit précipité est filtré à froid. On obtient ainsi 1,5 g de chlorhydrate de 4-phényl-8-chloro-acétylamino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sous la forme d'une poudre blanche. Rendement : 38,2 % ; P.F. 222°C (décomposition).

30 EXEMPLE 2

Préparation du maléate de 4-phényl-2-méthyl-8-(isopropyl-amino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,27 g (0,0122 mole) de chlorhydrate de 4-phényl-8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 50 ml d'éthanol et 15 ml (10,4 g, 0,176 mole)

gsp

d'isopropylamine est chauffé à ébullition pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé et le résidu collant (6,5g) est dissous dans 100 ml d'eau ; puis, la solution est rendue alcaline par addition de 10 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30%, sous agitation et refroidissement. La couche aqueuse est extraite à cinq reprises par des portions de 200 ml d'éther et les solutions étherées réunies sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées sous vide. L'huile jaune résiduelle (4,4 g) est dissoute dans 50 ml d'éthanol et une solution de 3,5 g (0,03 mole) d'acide maléique et de 10 ml d'éthanol est ajoutée sous agitation. Le produit précipité est filtré à froid, lavé à deux reprises avec des portions de 10 ml d'éthanol (6 g) et recristallisé dans 45 ml d'éthanol. On obtient ainsi 5,3 g du dimaléate ; P.F. 170°C.

Le dimaléate ci-dessus est dissous dans 30 ml d'eau et additionné de 100 ml d'éther. La solution est alcalinisée par addition de 10 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. La phase étherée est séparée, la couche aqueuse est extraite à deux reprises par des portions de 100 ml et deux fois par des portions de 50 ml d'éther. Les extraits étherés réunis sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre et l'éther est évaporé sous vide. On obtient ainsi 3,15 g (9,35 millimoles) de la base brute (P.F. 89°C). Cette base brute est dissoute dans 47 ml d'éthanol et une solution de 1,1 g (9,45 millimoles) d'acide maléique et 30 ml d'éther est ajoutée. On obtient une poudre blanche (4,1 g) que l'on recristallise dans 40 ml d'éthanol pour obtenir 3,45 G du produit dont le nom est indiqué dans le titre. Rendement : 62,6 % ; P.F. 134°C

Analyse : $C_{25}H_{31}N_3O_5$ (M = 453,543)

Valeurs calculées : C% = 66,22 H% = 6,89 N% = 9,29

Valeurs trouvées : C% = 66,23 H% = 7,03 N% = 9,33

La base libre forme des cristaux blanc-jaunâtre fondant à 91°C (à partir d'un mélange de benzène et d'éther de pétrole).

gnp

Analyse : $C_{21}H_{27}N_3O$

Valeurs calculées : C% 74,74 H% = 8,07 N% = 12,45

Valeurs trouvées : C% = 74,68 H% = 8,21 N% = 12,49

EXEMPLE 3

5 Préparation du maléate de 8-(butylamino-acétylamino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 3,5 g (0,01 mole) de chlorhydrate de 4-phényl-8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 50 ml d'éthanol et 10 ml (7,39 g, 0,1 mole) de butylamine est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide et le résidu est lavé 10 fois avec des portions de 50 ml d'éther anhydre. Le liquide étheré de lavage est évaporé sous vide jusqu'à siccité, le résidu est agité à trois reprises avec des portions de 10 ml de benzène, le benzène étant évaporé dans chaque cas. On obtient ainsi 3,3 g d'une huile jaunâtre. Cette huile est dissoute dans 30 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 1,2 g (0,01 mole) d'acide maléique et 10 ml d'éthanol. Le précipité (2,9 g; P.F. 172°C) est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,3 g du composé pur dont le nom est indiqué dans le titre ; Rendement : 49,2 % ; P.F. 174°C.

Analyse : $C_{26}H_{33}N_3O_5$ (M = 467,57)

Valeurs calculées : C% = 66,79 H% = 7,11 N% = 8,99

Valeurs trouvées : C% = 66,80 H% = 7,10 N% = 9,24

25 EXEMPLE 4

Préparation du dimaléate de 4-phényl-2-méthyl-8-(pyrrolidino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 7,0 g (0,02 mole) de chlorhydrate de 4-phényl-8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 70 ml d'éthanol et 20 ml (17,0 g, 0,24 Mole) de pyrrolidine est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide, le résidu est dissous dans un mélange de 100 ml d'eau et 100 ml d'éther et le mélange est rendu alcalin par addition de 30 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous refroidissement et agitation.

gsp

Les couches sont séparées, la phase aqueuse est extraite à 5 reprises par des portions de 100 ml d'éther, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, clarifiée à l'aide de charbon actif et évaporée. Le résidu est
 5 dissous dans 100 ml d'éthanol chaud et on ajoute une solution de 6,6 g (0,057 mole) d'acide maléique et 40 ml d'éthanol. Le produit est précipité par addition de 1000 ml d'éther. Le dimaléate solide collant est dissous dans 100 ml d'eau et la solution est alcalinisée par addition de 60 ml d'une solution
 10 aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous refroidissement et agitation. La couche aqueuse est extraite une fois avec 200 ml et quatre fois avec des portions de 100 ml d'éther. Les phases étherées sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et clarifiées à l'aide de charbon actif. L'éther est évaporé
 15 et le résidu est lavé avec un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 5,4 g de 4-phényl-2-méthyl-8- π -pyrrolidino-acétylamino-7-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sous la forme de cristaux blancs (0,0154 mole) ; P.F. 130°C.

La base libre ainsi obtenue est mise en suspension
 20 dans 100 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 3,6 g (0,0315 mole) d'acide maléique et 36 ml d'éthanol. Après dissolution de la base, la solution est diluée par 150 ml d'éther, le précipité est filtré à froid (9 g) et recristallisé dans l'éthanol et l'éther. On obtient ainsi 7,3 g du
 25 composé dont le nom est indiqué dans le titre ; rendement : 2,9 % ; P.F. 120°C.

Analyse : $C_{30}H_{35}N_3O_9$ (M = 581,62)

Valeurs calculées : C% = 61,95 H% = 6,07 N% = 7,22

Valeurs trouvées : C% = 61,64 H% = 6,40 N% = 6,93

30 La base libre forme des cristaux blancs, fondant à 130°C.

Analyse : $C_{22}H_{27}N_3O$

Valeurs calculées : C% = 75,61 H% = 7,81 N% = 12,02

Valeurs trouvées : C% = 75,77 H% = 8,02 N% = 12,16

gsl

EXEMPLE 5Préparation du dimaléate de 4-phényl-2-méthyl-8-(pipéridino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,3 g (0,0122 mole) de chlorhydrate
5 de 4-phényl-8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 70 ml d'éthanol et 15 ml (12,9 g, 0,15 mole) de pipéridine est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé, le résidu est dissous dans 100 ml d'eau et alcalinisé par addition de 15 ml d'une
10 solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. La solution aqueuse est extraite une fois avec 200 ml et quatre fois avec des portions de 100 ml de benzène, les extraits benzéniques sont réunis, séchés sur du sulfate de sodium anhydre et évaporés. Le résidu huileux
15 (5,6 g) est dissous dans 50 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 3,5 g (0,08 mole) d'acide maléique et 10 ml d'éthanol. Le précipité est séparé par filtration (5,9 g) et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 5,0 g du dimaléate.

20 Le dimaléate est dissous dans 30 ml d'eau et 100 ml d'éther sont ajoutés, puis la solution est alcalinisée par addition de 10 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. Les couches sont séparées, la phase aqueuse est extraite une fois par 100 ml
25 et deux fois par des portions de 50 ml d'éther, les solutions étherées sont réunies et séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées. On obtient ainsi 3,2 g (0,0085 mole) de 4-phényl-2-méthyl-8-(pipéridino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sous la forme d'un produit blanc-
30 jaunâtre.

La base libre ainsi obtenue est dissoute dans 38 ml d'éthanol et on ajoute 2,03 g (0,0175 mole) d'acide maléique. La solution est diluée par 20 ml d'éther. Le produit précipité est filtré à froid. La poudre blanche (4,1 g) est re-
35 cristallisée dans l'éthanol. On obtient ainsi 3,55 g du

gsp

produit dont le nom est indiqué dans le titre : rendement : 61 %. Le produit présente un point de fusion prolongé non-caractéristique.

Analyse : $C_{31}H_{37}N_3O_9$ ($M = 609,66$)

5 Valeurs calculées : C% = 62,51 H% = 6,26 N% = 7,05

Valeurs trouvées : C% = 62,28 H% = 6,29 N% = 7,20

Les données analytiques de la base huileuse sont les suivantes :

Analyse : $C_{23}H_{29}N_3O$

10 Valeurs calculées : C% = 75,99 H% = 8,04 N% = 11,56

Valeurs trouvées : C% = 75,60 H% = 8,08 N% = 11,67

EXEMPLE 6

Préparation du dimaléate de 4-phényl-2-méthyl-8-(morpholino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isouinoléine

- 15 Un mélange de 7 g (0,02 mole) de chlorhydrate de 4-phényl-8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isouinoléine, 70 ml d'éthanol et 20 ml (20,0 g, 0,23 mole) de morpholine est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide, le résidu est
- 20 dissous dans un mélange de 200 ml d'eau et 200 ml d'éther, 30 ml d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium sont ajoutés, les couches sont séparées et la phase aqueuse est extraite à quatre reprises par des portions de 200 ml d'éther. Les solutions étherées réunies sont séchées sur du
- 25 sulfate de sodium anhydre et évaporées. Le résidu huileux (6,7 g) est dissous dans 100 ml d'éthanol et une solution de 6,6 g (0,057 mole) d'acide maléique et 30 ml de méthanol est ajoutée. Le produit précipité est filtré à froid. Le
- 30 dimaléate de couleur beige (10,7 g) est dissous dans 100 ml d'eau, la solution est alcalinisée par addition de 60 ml d'une solution aqueuse à 35 % d'hydroxyde de sodium et extraite une fois par 200 ml et quatre fois par des portions de 100 ml d'éther. Les phases étherées sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre, clarifiées à l'aide
- 35 de charbon actif et séchées. L'éther est évaporé et le résidu

est cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. On obtient ainsi 5,1 g (0,014 mole) de 4-phényl-2-méthyl-8-(morpholino-acétylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine cristalline blanche ; P.F. 120°C.

5 La base libre ci-dessus est dissoute dans 70 ml d'éthanol et on lui ajoute une solution de 3,3 g (0,0284 mole) d'acide maléique et 30 ml d'éthanol. La solution est diluée par 15 ml d'éther. Les cristaux précipités sont filtrés à froid. On obtient ainsi 8,0 g d'une poudre blanche. Après recrystal-
10 lisation dans l'éthanol, on recueille 6,9 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous forme de cristaux blancs. Rendement : 58 % ; P.F. 176°C (décomposition).

Analyse : $C_{30}H_{35}N_3O_{10}$ (M = 597,62)

Valeurs calculées : C% = 60,29 H% = 5,90 N% = 7,03

15 Valeurs trouvées : C% = 60,11 H% = 5,83 N% = 7,02

La base forme des cristaux blancs fondant à 120°C (éther-éther de pétrole).

Analyse : $C_{22}H_{27}N_3O_2$

Valeurs calculées : C% = 72,30 H% = 7,45 N% = 11,50

20 Valeurs trouvées : C% = 72,45 H% = 7,49 N% = 11,58

EXEMPLE 7

Préparation du maléate de 8-(3'-éthylamino)-propionyl-amino-7-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,8 g (0,013 mole) de chlorhydrate de
25 4-phényl-8-(3'-chloro-propionyl)-amino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 50 ml d'éthanol et 15 ml (10,4 g, 0,23 Mole) d'éthylamine est chauffé dans un tube scellé à 60°C, pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé, l'huile jaune résiduelle est triturée avec 50 ml d'eau, la
30 solution est alcalinisée par addition de 20 ml d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium et extraite à cinq reprises par des portions de 100 ml et à trois reprises par des portions de 200 ml de benzène. Les couches organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et
35 évaporées sous vide. On obtient ainsi 3,5 g d'une poudre

blanc-jaunâtre (0,0104 mole de la base brute).

La base brute ainsi obtenue est dissoute dans 35 ml d'éthanol et additionnée d'une solution de 1,2 g (0,010 mole) d'acide maléique et 5ml d'éthanol. La solution est diluée
5 par 100 ml d'éther et refroidie. Le produit précipité est séparé par filtration. Ce produit (4,0 g) est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,8 g du produit dont le nom est indiqué dans le titre ; rendement : 47,4 %. Les cristaux blancs fondent à 162°C.

10 Analyse : $C_{25}H_{31}N_3O_5$ (M = 453,54)

Valeurs calculées : C% = 66,22 H% = 6,89 % N% = 9,29

Valeurs trouvées : C% = 66,13 H% = 7,07 N% = 9,47

La matière de départ peut être préparée de la façon suivante : on dissout 39 g (0,11 mole) du maléate de 8-amino-
15 4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine dans 200 ml d'eau et on y ajoute 500 ml d'éther. La solution est alcalinisée par addition de 150 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous refroidissement et agitation. La couche étherée est séparée et la phase aqueuse est extraite
20 à trois reprises par des portions de 300 ml d'éther à chaque fois. Les solutions étherées réunies sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées sous vide. L'huile jaune résiduelle (24,3 g) est dissoute dans 600 ml de benzène anhydre, puis on ajoute une solution de 14,2 g (0,112 mole) d'acide
25 3-chloro-propionique et 50 ml de benzène en l'espace de 20 minutes et le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 2 heures. Le mélange est refroidi, le produit précipité est filtré, lavé à l'éther et séché à l'air. On obtient ainsi 32,0 g d'une poudre blanche. Le produit est recristal-
30 lisé dans l'éthanol après dilution par 50 ml d'éther chaud. On obtient ainsi 22,5 g du composé recherché, rendement : 60,4%. Les cristaux blancs fondent à 220°C (décomposition).

Analyse : $C_{19}H_{22}N_2OCl_2$ (M = 365,305)

Valeurs calculées : C% = 62,47 H% = 6,07 N% = 7,67

35 Cl% = 19,63 Cl⁻% = 9,81

SP

Valeurs trouvées : C% = 62,72 H% = 6,17 N% = 7,68
 Cl% = 19,33 Cl⁻% = 9,60

EXEMPLE 8

Préparation du maléate de 4-phényl-8-/(3'-isopropylamino)-
 5 propionyl-amino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,8 g (0,013 mole) de chlorhydrate de 4-phényl-8-(3'-chloro-propionyl)-amino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 50 ml d'éthanol et 15 ml (10,4 g, 0,176 mole) d'isopropylamine est chauffé à reflux pendant
 10 5 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans 50 ml d'eau, alcalinisé par addition de 20 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous refroidissement et agitation et extraite à six reprises par des portions de 150 ml de benzène. La solution
 15 benzénique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée sous vide. L'huile blanche résiduelle (5,3 g) est dissoute dans 50 ml d'éthanol et on y ajoute 1,5 g (0,013 mole) d'acide maléique. La solution est diluée par 50 ml d'éther, refroidie et le précipité est séparé par filtration.
 20 La poudre blanche (5,6 g) est recristallisée dans l'éthanol. On obtient ainsi 5,0 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre ; rendement : 77,2 % . Les cristaux blancs fondent à 158°C.

Analyse : C₂₆H₃₃N₃O₅ (M = 467,57)

25 Valeurs calculées : C% = 66,79 H% = 7,11 N% = 8,99

Valeurs trouvées : C% = 66,77 H% = 7,32 N% = 8,93

EXEMPLE 9 Préparation du maléate de 8-/(3'-butyl-amino)-propionyl-
 amino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,8 g (0,013 mole) de chlorhydrate de 4-
 30 phényl-8-(3'-chloro-propionyl)-amino-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 50 ml d'éthanol et 15 ml (11,0 g, 0,15 mole de butylamine) est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide ; le résidu est mis en suspension dans 50 ml d'eau, alcalinisé par addition de 20 ml d'une
 35 solution aqueuse à 30 % en poids d'hydroxyde de sodium et extrait à six reprises par des portions de 150 ml

gsp

d'éther. Les solutions étherées sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées sous vide. L'huile incolore résiduelle (5,3 g) est dissoute dans 60 ml d'éthanol et on la fait réagir avec 1,3 g (0,0112 mole) d'acide maléique.

5 La solution est diluée par 100 ml d'éther et refroidie. Le produit précipité est filtré (5,6 g) et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 4,5 g du produit dont le nom est indiqué dans le titre. Rendement : 71,8 %. Les cristaux blancs fondent à 147°C.

10 Analyse : $C_{27}H_{35}N_3O_5$ (M = 481,60)

Valeurs calculées : C% = 67,34 H% = 7,33 N% = 8,72

Valeurs trouvées : C% = 67,49 H% = 7,60 N% = 8,67

EXEMPLE 10

Préparation du maléate de 8-(éthylamino-acétyl-amino)-4-

15 (p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 7,6 g de chlorhydrate de 8-(chloro-acétyl-amino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 100 ml d'éthanol et 40 ml (27,8 g, 0,61 mole) d'éthylamine est chauffé dans un tube scellé à 60°C pendant 5 heures. Le mélange réac-

20 tionnel est évaporé, l'huile jaune résiduelle est mise en suspension dans 50 ml d'eau et alcalinisée par addition de 30 ml d'une solution aqueuse à 35% d'hydroxyde de sodium, puis extraite par de l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée. On obtient ainsi 8,1 g
25 d'une huile jaune que l'on dissout dans 30 ml d'éthanol et que l'on fait réagir avec une solution de 2,3 g (0,02 mole) d'acide maléique dans 5ml d'éthanol. La solution est diluée par 40 ml d'éther. Le précipité est séparé par filtration et séché (10 g), puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient ain-
30 si 6,2 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, rendement : 65,2 %. Les microcristaux blancs fondent à 189°C (décomposition).

Analyse : $C_{24}H_{28}ClN_3O_5$ (M = 473,96)

Valeurs calculées : C% = 60,82 H% = 5,95 N% = 7,48

35 Valeurs trouvées : C% = 60,98 H% = 6,04 N% = 7,56

gsp

La matière de départ peut être préparée de la façon suivante : une solution de 10,9 g (0,04 mole) de 8-amino-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine brute et de 220 ml de benzène anhydre est additionnée d'une solution de 5,4 g (0,047 mole, 3,6 ml) de chlorure de chloro-acétyle et de 30 ml de benzène anhydre, sous agitation. Lorsque l'addition est achevée, le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 2,5 heures. Le mélange est refroidi et le produit précipité est séparé par filtration, lavé avec du benzène, de l'acétone et de l'éther, puis séché. On obtient ainsi 14 g de chlorhydrate de 8-(chloro-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine. Rendement : 90,9 %. La poudre blanche fond à 220°C (décomposition).

Analyse : $C_{18}H_{19}Cl_3N_2O$ (M = 384,7)

15 Valeurs calculées :	C% = 56,05	H% = 4,96	N% = 7,26
	Cl% = 27,25	Cl ⁻ % = 9,08	
Valeurs trouvées :	C% = 56,21	H% = 5,12	N% = 7,42
	Cl% = 27,32	Cl ⁻ % = 9,12	

EXEMPLE 11

20 Préparation du maléate de 8-(butyl-amino-acétyl-amino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 6,2 g (0,016 mole) de chlorhydrate de 8-(chloro-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 120 ml d'éthanol et 20 ml (14,78 g 0,2 mole) de butylamine est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide, puis le résidu est repris par 50 ml d'eau et alcalinisé avec 25 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. Le mélange est extrait à six reprises par des portions de 150 ml de benzène ; les solutions benzéniques sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est chassé par distillation. Le résidu jaune (7,3 g) est dissous dans 200 ml d'éthanol et on lui ajoute une solution de 1,9 g (0,064 mole) d'acide maléique et 5 ml d'éthanol. La solution est diluée par 400 ml d'éther, le précipité est

gsp

séparé par filtration (7, g, P.F. = 152°C) et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 4,6 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre; rendement 57,5 %. Les micro-cristaux blancs fondent à 154°C.

5 Analyse : $C_{26}H_{32}ClN_3O_5$ (M = 502,018)

Valeurs calculées :

C% = 62,21 H% = 6,43 N% = 8,37 Cl% = 7,06

Valeurs trouvées :

C% = 62,36 H% = 6,70 N% = 8,38 Cl% = 7,04

10 EXEMPLE 12

Préparation du maléate de 8-(éthylamino-acétylamino)-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

- Un mélange de 5,2 g (0,0145 mole) de chlorhydrate de 8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, 100 ml d'éthanol et 30 ml (20,8 g, 0,45 Mole) d'éthylamine est chauffé dans un tube scellé à 70°C pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé, l'huile résiduelle orange est dissoute dans 50 ml d'éthanol et on la fait réagir avec 1,8 g (0,0155 Mole) d'acide maléique.
- 20 La solution est diluée par 150 ml d'éther versé par fractions, refroidie et le produit précipité est séparé par filtration, puis lavé avec un mélange d'acétone et d'éther. Le produit (5,7 g, poudre blanche, P.F. : 157°C avec décomposition) est recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther. On obtient
- 25 ainsi 4,3 g du produit dont le nom est indiqué dans le titre. Rendement : 66% ; P.F. = 176°C (décomposition).

Analyse : $C_{25}H_{31}N_3O_5$ (M = 453,546)

Valeurs calculées : C% = 66,20 H% = 6,89 N% = 9,26

Valeurs trouvées : C% = 66,10 H% = 7,39 N% = 9,25

- 30 La matière de départ peut être préparée de la façon suivante : une solution de 7,6 g (0,03 mole) de 8-amino-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydroxy-isoquinoléine et de 100 ml de benzène anhydre, est additionnée d'une solution de 4,05 g (0,035 Mole, 2,7 ml) de chlorure de chloroacétyle et
- 35 de 30 ml de benzène anhydre, versée goutte-à-goutte, sous

agitation. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 5 heures et refroidi. Le produit précipité est séparé par filtration, lavé à l'éther et séché. On obtient ainsi 10,1 g de chlorhydrate de 8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine ; rendement : 92,6 %. La poudre blanche fond à 228°C (décomposition).

Analyse : $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$ (M = 365,3)

Valeurs calculées :

C% = 62,47 H% = 6,07 N% = 7,67 Cl% = 19,41
 10 Cl⁻% = 9,70

Valeurs trouvées :

C% = 62,69 H% = 6,45 N% = 7,58 Cl% = 19,64
 Cl⁻% = 9,73

EXEMPLE 13

15 Préparation du maléate de 8-(butylamino-acétyl-amino)-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 4,9 g (0,0135 mole) de chlorhydrate de 8-(chloro-acétylamino)-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de 300 ml d'éthanol et de 20 ml (14,78 g, 20 0,12 mole) de butylamine est chauffé à ébullition pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est évaporé jusqu'à siccité, le résidu est repris par 50 ml d'eau et alcalinisé par addition de 25 ml d'une solution aqueuse à 30% d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement. Le mélange est 25 extrait à cinq reprises par des portions de 150 ml d'éther, les couches organiques sont réunies, séchées et le solvant est chassé par distillation sous vide. L'huile blanc-jaunâtre résiduelle est reprise par 50 ml d'éthanol et on la fait réagir avec une solution de 1,6 g (0,0148 mole) d'acide maléique. Le 30 mélange est additionné de 50 ml d'éther. Après refroidissement, le produit précipité est séparé par filtration et lavé avec un mélange d'acétone et d'éther, puis séché. On obtient ainsi 6 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre ; rendement : 92,0 %. La poudre blanche fond à 172°C (décomposition). 35

gsp

Analyse : $C_{27}H_{35}N_3O_5$ (M = 481,6)

Valeurs calculées : C% = 67,34 H% = 7,33 N% = 8,73

Valeurs trouvées : C% = 67,60 H% = 7,50 N% = 8,47

EXEMPLE 14

5 Préparation du maléate de 8-(éthyl-carbamoyl-amino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 3,6 g (0,015 Mole) de 8-amino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de 1,17 g (0,0165 mole) d'isocyanate d'éthyle et de 40 ml de benzène anhydre est
10 chauffé à reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est évaporé sous vide, le résidu est dissous dans 40 ml de chloroforme, la solution est soumise à une chromatographie sur une colonne de gel de silice, puis éluée successivement avec 250 ml de chloroforme contenant 10% d'éthanol et 250 ml de chloroforme
15 contenant 20% d'éthanol. Les éluats réunis sont évaporés, le résidu (3,8 g) est traité par de l'éther de pétrole. On fait réagir le produit solide avec une solution de 3,5 g (0,029 mole) d'acide maléique dans 60 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est dilué par 200 ml d'éther et refroidi. Le produit précipité
20 est séparé par filtration (5,0 g) et recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther. On obtient ainsi 4,5 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre. P.F. : 137-139°C (décomposition). Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3,7 g du composé purifié recherché. Rendement : 77 %
25 140°C (décomposition).

Analyse : $C_{23}H_{27}N_3O_5$ (425,49)

Valeurs calculées : C% = 64,93 H% = 6,40 N% = 9,88

Valeurs trouvées : C% = 65,13 H% = 6,49 N% = 9,92

EXEMPLE 15

30 Préparation du maléate de 4-phényl-2-méthyl-8-(n-propyl-carbamoyl-amino)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On procède selon la méthode de l'exemple 14, excepté que l'on utilise de l'isocyanate de n-propyle à la place de l'isocyanate d'éthyle. On obtient ainsi 3,5 g du
35 composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous forme de

gsp

cristaux blanc-jaunâtres . Rendement : 53,0 % ; P.F. 149-150°C

Analyse : $C_{24}H_{29}N_3O_5$ (439,515)

Valeurs calculées : C% = 65,59 H% = 6,65 N% = 9,56

Valeurs trouvées : C% = 65,80 H% = 7,08 N% = 9,48

5 EXEMPLE 16

Préparation du maléate de 8-(n-butyl-carbamoyl-amino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On procède selon la méthode de l'exemple 14, sauf que l'on utilise de l'isocyanate de n-butyle à la place de l'isocyanate d'éthyle. On obtient ainsi 1,9 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre blanche. Rendement : 42 % ; P.F. 145°C (décomposition).

Analyse : $C_{25}H_{31}N_3O_5$ (453,54)

Valeurs calculées : C% = 66,20 H% = 6,89 N% = 9,26

15 Valeurs trouvées : C% = 66,32 H% = 6,37 N% = 9,44

EXEMPLE 17

Préparation du maléate de 8-(n-butyl-carbamoyl-amino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On procède selon la méthode décrite à l'exemple 14, sauf que l'on utilise la 8-amino-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et l'isocyanate de n-butyle comme matières de départ. On obtient ainsi 7,8 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous forme d'une poudre blanc-jaunâtre, rendement 32 % ; P.F. : 134°C (décomposition).

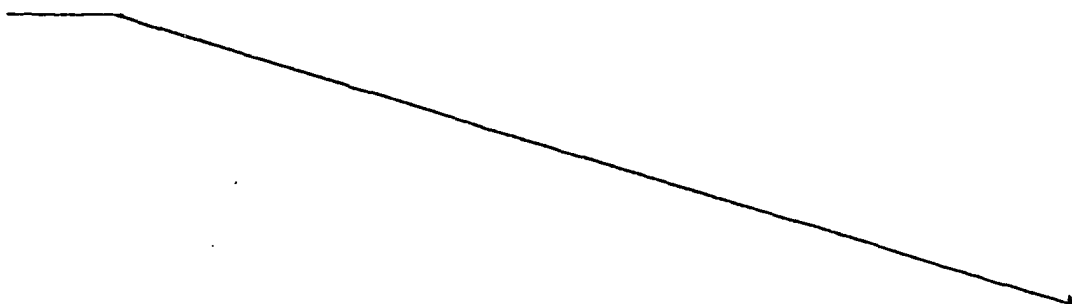
Analyse : $C_{25}H_{30}ClN_3O_5$ (487,99)

Valeurs calculées :

C% = 61,53 H% = 6,20 N% = 8,61 Cl% = 7,27

Valeurs trouvées :

30 C% = 60,97 H% = 6,30 N% = 8,64 Cl% = 7,51



98P

000007

Exemple 18

Préparation du maléate de 2-méthyl-8-(n-butyl-carbamoyl-amino)-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

On procède comme décrit à l'exemple 14, sauf
5 que l'on utilise la 8-amino-2-méthyl-4-(p-tolyl)-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et l'isocyanate de n-butyle comme matières de départ. On obtient ainsi 8,4 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre blanc-jaunâtre. P.F.: 169°C (décomposition).

10 Rendement : 41,5 %.

Analyse : $C_{25}H_{30}ClN_3O_5$ (487,99)

Valeurs calculées : C% = 66,79 H% = 7,11 N% = 8,99

Valeurs trouvées : C% = 66,30 H% = 7,30 N% = 8,89

Exemple 19

15 Préparation du maléate de 8-(n-butyl-carbamoyl-amino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Un mélange de 5,2 g (0,02 mole) de N-(2-amino-benzyl)-1-phényl-2-méthyl-amino-1-éthanol, 2,2 g (0,022 mole) d'isocyanate de n-butyle et 100 ml de benzène anhydre,
20 est chauffé à reflux pendant 2 heures, puis le mélange réactionnel est évaporé sous vide. On obtient 7,2 g d'une huile qui se solidifie au repos et consiste en N-[2-(butyl-carbamoyl-amino)-benzyl]-1-phényl-2-méthyl-amino-1-éthanol.

25 On dissout 7,2 g du produit brut préparé conformément au paragraphe précédent, dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute la solution goutte-à-goutte à 4,4 ml d'acide sulfurique concentré, à 2-6°C en l'espace de 45 minutes et on agite le mélange réactionnel à 6°C pendant
30 une demi-heure. On le verse dans 100 g de glace, on l'alcalinise avec une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium et on l'extrait à quatre reprises par des portions de 100 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques réunis sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre
35 et évaporés sous vide. On obtient ainsi 5,4 g d'un solide

gsp

blanc-jaunâtre. Le produit est dissous dans 30 ml d'éthanol et on ajoute 2,75 g (0,0235 mole) d'acide maléique. Le mélange réactionnel est dilué par 300 ml d'éther ajouté par fractions, refroidi et le produit
5 précipité est séparé par filtration et recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther. On obtient ainsi 6,0 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre; rendement 61,6 %, P.F.: 145°C. La poudre blanche obtenue est identique au produit préparé conformément à
10 l'exemple 16.

Exemple 20

Préparation de la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Une solution de 13,1 g (0,047 mole) de 8-amino-
15 4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et de 300 ml de benzène anhydre est mélangée à une solution de 6,8 g (0,0625 mole, 6 ml) de chloroformate d'éthyle et 60 ml de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2,5 heures et le benzène
20 est chassé par distillation sous vide. Le résidu est dissous dans 10 ml d'eau et alcalinisé avec 10 ml d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium, puis extrait à trois reprises par des portions de 100 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques sont réunis, séchés sur
25 du sulfate de sodium anhydre, évaporés et le résidu est recristallisé deux fois dans de l'éthanol. On obtient ainsi 7,3 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre sous la forme de cristaux blancs, rendement : 45,6 % P.F.: 155°C.

30 Analyse : $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$ (344,845)

Valeurs calculées :

C% = 66,19 H% = 6,14 N% = 8,12 Cl% = 10,28

Valeurs trouvées :

C% = 66,79 H% = 5,89 N% = 8,42 Cl% = 10,56

988

Exemple 21

Préparation du chlorhydrate de 8-(éthoxycarbonyl-amino)-4-
(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

7,3 g (0,0212 mole) de la base préparée conformément à
 5 l'exemple 20, sont mis en suspension dans 50 ml d'éthanol
 et on ajoute 10 ml d'éthanol saturé d'acide chlorhydrique,
 sous refroidissement. Le mélange est rendu trouble par
 addition de 200 ml d'éther et la précipitation du produit
 est achevée par grattage de la paroi du ballon. Le produit
 10 précipité est filtré et lavé à l'éther. On obtient ainsi
 8,1 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre,
 sous la forme d'une poudre blanche. Rendement : presque
 100 %. P.F.: 145-150°C (décomposition).

Analyse : $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2$ (381,30)

15 Valeurs calculées :

C% = 59,85 H% = 5,82 N% = 7,35 Cl% = 18,60

Cl⁻% = 9,30

Valeurs trouvées :

C% = 59,74 H% = 6,06 N% = 7,17 Cl% = 18,54

20 Cl⁻% = 9,21.

Exemple 22

Préparation de la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-phényl-2-méthyl-
1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

Une solution de 5,5 g (0,023 mole) de 8-amino-
 25 4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et
 50 ml de benzène anhydre, est additionnée d'une solution
 de 3,4 g (0,031 mole) de chloroformiate d'éthyle et 30 ml
 de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé
 à ébullition pendant 3 heures, puis le benzène est chassé
 30 par distillation sous vide. Le résidu est dissous dans
 5 ml d'eau, alcalinisé avec une solution aqueuse à 30 %
 d'hydroxyde de sodium et extrait à trois reprises par des
 portions de 50 ml de chloroforme. Les extraits chlorofor-
 miques sont réunis, séchés sur du sulfate de sodium et
 35 évaporés. Le résidu est lavé avec un peu d'éthanol froid

gsl

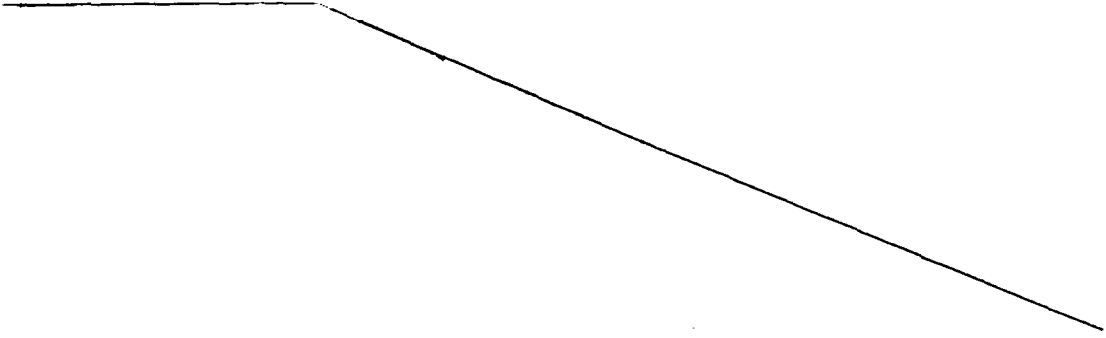
et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 3,0 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs. Rendement : 37,5 %.

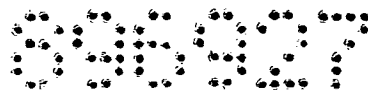
P.F. : 178°C.

- 5 Analyse : $C_{19}H_{22}N_2O_2$ (346,86)
Valeurs calculées: C% = 73,84 H% = 7,15 N% = 9,02
Valeurs trouvées : C% = 73,96 H% = 7,51 N% = 8,95

Exemple 23

- Préparation de la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-phényl-2-
10 méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

- 2,6 g (0,01 mole) de N-(2-amino-benzyl)-1-phényl-2-méthyl-amino-1-éthanol sont dissous dans 30 ml d'éther. Cette solution est additionnée de 0,79 g (0,01 mole) de pyridine anhydre, puis de 1,3 g (0,012 mole) de chloro-
15 formiate d'éthyle, sous agitation vigoureuse et refroidissement et la réaction est effectuée à 15°C. Le mélange réactionnel qui contient un précipité blanc, est agité à la température ambiante pendant 330 minutes, versé dans 30 ml d'eau glacée, la phase aqueuse est extraite à
20 trois reprises par des portions de 100 ml d'éther; les extraits étherés sont réunis et séchés sur du sulfate de sodium anhydre et évaporés sous vide. On obtient ainsi 2,8 g de N-[2-(éthoxycarbonylamino)-benzyl]-1-phényl-2-méthyl-amino-1-éthanol sous la forme d'une huile
25 blanc-jaunâtre, qui peut être soumise à une réaction ultérieure sans purification.
- 



2,8 g du résidu huileux obtenu conformément au paragraphe précédent, sont dissous dans 40 ml de dichlorométhane et la solution est versée dans 15,4 ml d'acide sulfurique concentré à 5-6°C en l'espace d'une
5 demi-heure, sous agitation et refroidissement. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 20 minutes supplémentaires et versé sur 60 g de glace. Le mélange est alcalinisé avec une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium, sous agitation et refroidissement,
10 puis extrait à six reprises par des portions de 80 ml de chloroforme. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et évaporées sous vide. On obtient ainsi 2,3 g d'un solide blanc-jaunâtre. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,0 g du
15 composé dont le nom est indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs. P.F. : 174°C . Rendement : 64,5%..

Exemple 24

Préparation de la 8-(butoxycarbonyl-amino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoéline

20 Une solution de 2,4 g (0,01 mole) de 8-amino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et de 100 ml de benzène anhydre, est mélangée avec une solution de 1,4 g (0,012 mole) de chloroformiate de butyle et 10 ml de benzène anhydre et le mélange réactionnel est
25 chauffé à ébullition pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué par 50 ml d'eau glacée, le pH est ajusté à 9 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium, la phase benzénique est séparée et extraite à deux reprises par des portions de 20 ml de
30 benzène, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et évaporée sous vide. On obtient ainsi 3,6 g d'une huile orange. Le produit est recristallisé à deux reprises dans

780

l'éthanol et fournit 1.8 g du produit dont le nom est
indiqué dans le titre, rendement : 52,9 %..P.F.: 106°C
(poudre blanche).

Analyse : $C_{21}H_{26}N_2O_2$ (M = 338,454)

5 Valeurs calculées: C% = 75,43 H% = 6,63 N% = 8,37

Valeurs trouvées : C% = 75,19 H% = 6,44 N% = 8,57.

Exemple 25

Préparation de la 8-(β-chloroéthoxycarbonyl-amino)-4-
phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

10 3,5 g (0,015 mole) de 8-amino-2-méthyl-4-phényl-
1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sont dissous dans 100 ml
de benzène anhydre, 1,28 g (0,016 mole) de pyridine
anhydre sont ajoutés et une solution de 2,14 g (0,015 mole)
de chloroformiate de β-chloroéthyle et 10 ml de benzène
15 anhydre est introduite goutte-à-goutte sous agitation et
refroidissement à la température ambiante. Le mélange
réactionnel est agité à la température ambiante pendant
une heure, versé dans 50 ml d'eau glacée, la phase
organique est séparée et la couche aqueuse est extraite
20 à trois reprises par des portions de 30 ml de benzène.
Les solutions organiques réunies sont séchées sur du
sulfate de sodium anhydre et évaporées sous vide jusqu'à
siccité. On obtient ainsi 4,5 g d'une substance blanc-
jaunâtre. Le produit est recristallisé à deux reprises
25 dans l'éthanol pour fournir 2,7 g du composé dont le nom
est indiqué dans le titre. Rendement : 52 %. Les cristaux
blancs fondent à 154°C.

Analyse : $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$ (M = 344,845)

Valeurs calculées :

30 C% = 66,18 H% = 6,14 N% = 8,12 Cl% = 10,28

Valeurs trouvées ::

C% = 66,29 H% = 6,24 N% = 8,10 Cl% = 10,38

Exemple 26

Préparation de la 8-(benzyloxycarbonyl-amino)-4-phényl-
35 2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

gfr

4,6 g (0,02 mole) de 8-amino-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine sont dissous dans 100 ml de benzène anhydre.

Cette solution est additionnée de 6,2 g de 5 chlorure de benzyloxycarbonate à 90% (5,2 ml, 0,03 mole). Le mélange réactionnel est décomposé par 150 ml d'eau et alcalinisé par addition d'une solution aqueuse à 30 % d'hydroxyde de sodium, sous refroidissement par de la glace. La phase benzénique est séparée et la couche 10 aqueuse est extraite à deux reprises par des portions de 150 ml de benzène et évaporée. Le résidu est agité avec 150 ml d'éther et refroidi, puis le produit précipité est filtré et lavé avec de l'éther froid. On obtient ainsi 4,7 g d'une poudre blanc-jaunâtre. P.F.: 142-146°C. Après 15 recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3,6 g du composé dont le nom est indiqué dans le titre; rendement : 49 %. Les cristaux blancs fondent à 147-148°C.

Analyse : $C_{24}H_{24}N_2O_2$ (M = 372,474)

Valeurs calculées : C% = 77,39 H% = 6,49 N% = 7,50

20 Valeurs trouvées : C% = 77,50 H% = 6,78 N% = 7,70

2,4 g (0,0064 mole) de la base ci-dessus sont mis en suspension dans 70 ml d'éther et une solution de 0,75 g (0,0064 mole) d'acide maléique, et de 5 ml d'éthanol est ajoutée sous agitation. Le mélange réaction- 25 nel est agité pendant 10 minutes et refroidi à 0°C. Le produit précipité est filtré, lavé avec un mélange d'éthanol et d'éther, puis avec de l'éther et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,4 g de maléate de 8-(benzyloxycarbonyl-amino)-4-phényl-2-méthyl-1,2,3,4- 30 tétrahydro-isoquinoléine. Rendement : 79 %. La poudre blanche fond à : 166-167°C.

Analyse : $C_{28}H_{28}N_2O_6$ (M = 488,544)

Valeurs calculées : C% = 68,84 H% = 5,98 N% = 5,73

Valeurs trouvées : C% = 68,76 H% = 5,95 N% = 5,82

35 Ainsi que cela ressort de ce qui précède,

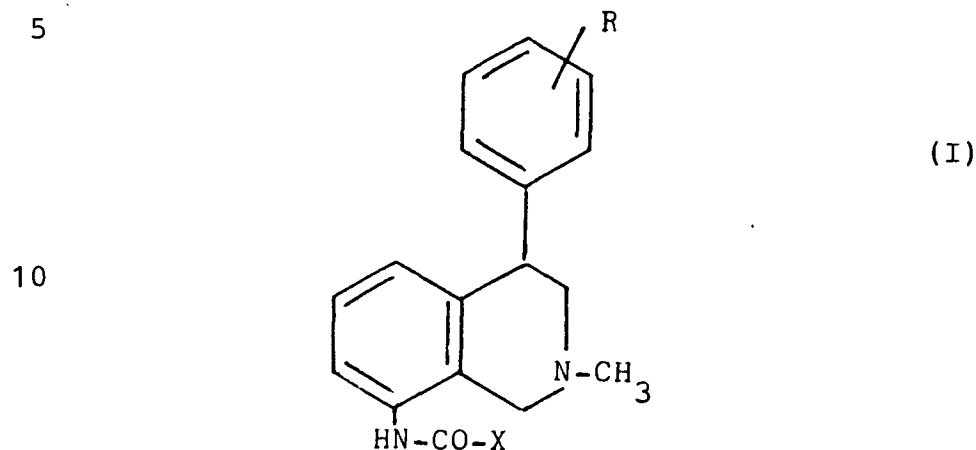
cyp

l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent
5 venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.



46
REVENDEICATIONS

1/ Dérivés de 4-aryl-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-iso-quinoléine caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale I ci-après :



15 dans laquelle

R est un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyl inférieur et

X représente un groupe de formule générale ci-après :

$-\text{[CH}_2\text{]}_n\text{-NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NH-R}^3$ ou $-\text{OR}^4$ où

20 R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, ou bien R^1 et R^2 forment conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, un noyau hétérocyclique saturé pentagonal ou hexagonal qui peut éventuellement contenir un autre

25 atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe imino-éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur ;

n est un nombre entier égal à 1, 2, 3 ou 4;

30 R^3 est un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle éventuellement substitué et

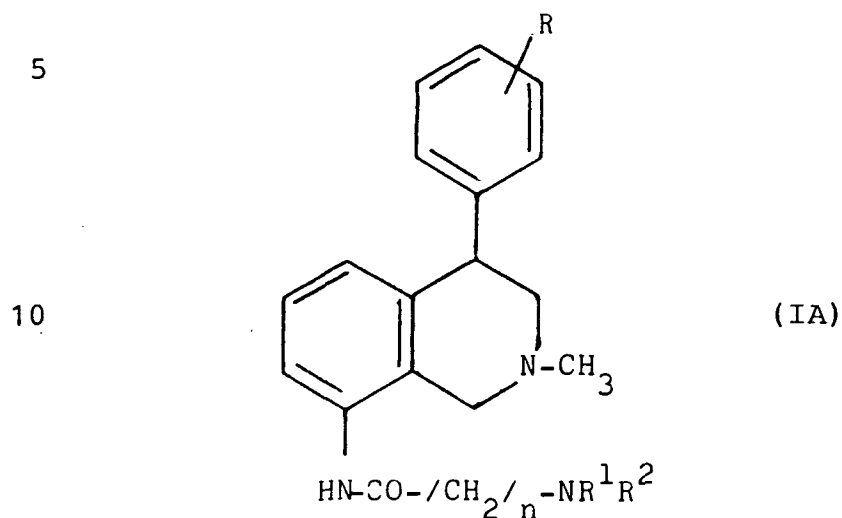
R^4 est un groupe alkyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur,

ainsi que des sels d'addition d'acides acceptables du point de

35 vue pharmaceutique de ceux-ci.

gmp

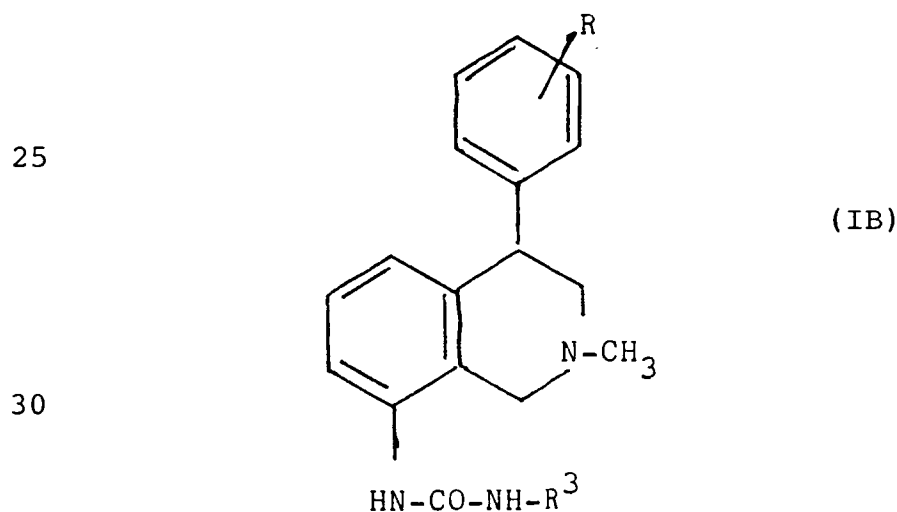
2/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (I A) ci-après:



15

et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique (où R, R¹, R² et n sont tels que définis plus haut).

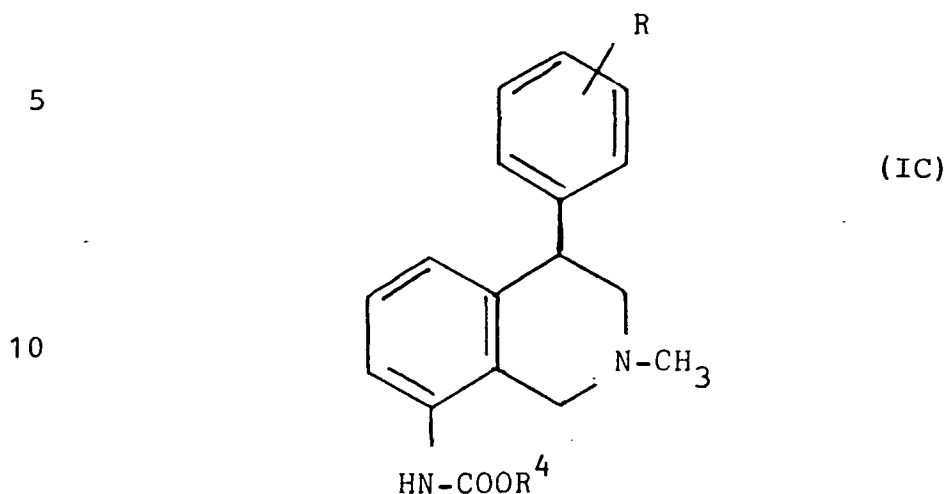
3/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (IB) ci-après :



et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique (où R et R³ sont tels que définis dans la Revendication 1).

880

4/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (IC) ci-après:



et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique (où R et R⁴ sont tels que définis dans la Revendication 1).

5/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de la 8-(éthylamino-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de la 8-(n-butylamino-acétylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de la 8-(éthylamino-acétylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de la 8-(n-butylamino-acétylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et de leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

6/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de la 8-(n-butyl-carbamoylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, de la 8-(n-butyl-carbamoylamino)-4-(p-tolyl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, et de leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

98

7/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine et de ses sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique.

8/ Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit du chlorhydrate de 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine

9/ Procédé pour la préparation des composés de formule générale (I) selon la Revendication 1, dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyle inférieur et

X un groupe de formule générale $-(CH_2)_n-NR^1R^2, -NH-R^3$ ou $-OR^4$, où

R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien R^1 et R^2 forment conjointement avec l'atome d'azote adjacent auquel ils sont fixés un noyau hétérocyclique saturé pentagonal ou hexagonal qui peut contenir éventuellement un autre atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupe imino- éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur ;

n est un nombre entier égal à 1, 2, 3 ou 4 ;

R^3 est un radical alkyle inférieur ou phényle éventuellement substitué et

R^4 est un groupe alkyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur,

et leurs sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique, caractérisé en ce que :

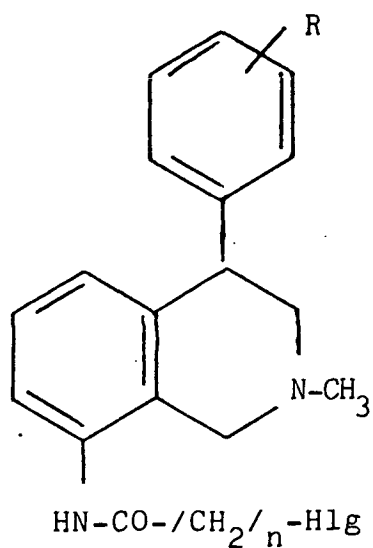
a/ pour préparer des composés de formule générale (IA) (où R, R^1 et R^2 et n sont tels que définis plus haut),

on fait réagir un composé représenté par la formule générale (II) ci-après :

gwp

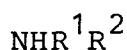
5

10



(II)

(où Hlg est un atome d'halogène et R et n sont tels que définis
15 plus haut) ou un sel de celui-ci, avec une amine de formule
générale (III) ci-après :



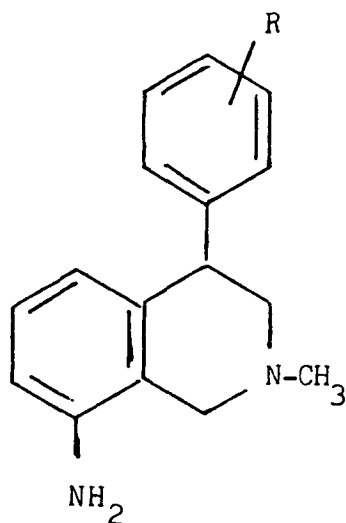
(III)

20 (où R¹ et R² sont tels que définis plus haut) ou un sel de
celle-ci ; ou

b) pour préparer des composés de formule générale (IB)
(où R et R³ sont tels que définis plus haut),

b₁) on fait réagir un composé qui répond à la formule gé-
25 nérale (IV) ci-après :

30



(IV)

35

(où R est tel que défini plus haut) avec un isocyanate de formule générale (V) ci-après :



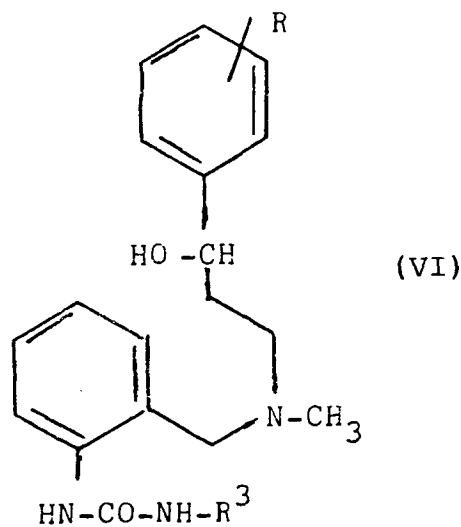
5

(où R^3 est tel que défini plus haut)
ou bien

b₂) on soumet un composé représenté par la formule générale (VI) ci-après :

10

15



20

(ou R et R^3 sont tels que définis plus haut) à une cyclisation;
ou bien

c) pour préparer des composés de formule générale (IC),
(où R et R^4 sont tels que définis plus haut),

25

c₁) l'on fait réagir un composé représenté par la formule générale (IV) (où R est tel que défini plus haut) avec un halogéno-formiate représenté par la formule générale (VII) ci-après :



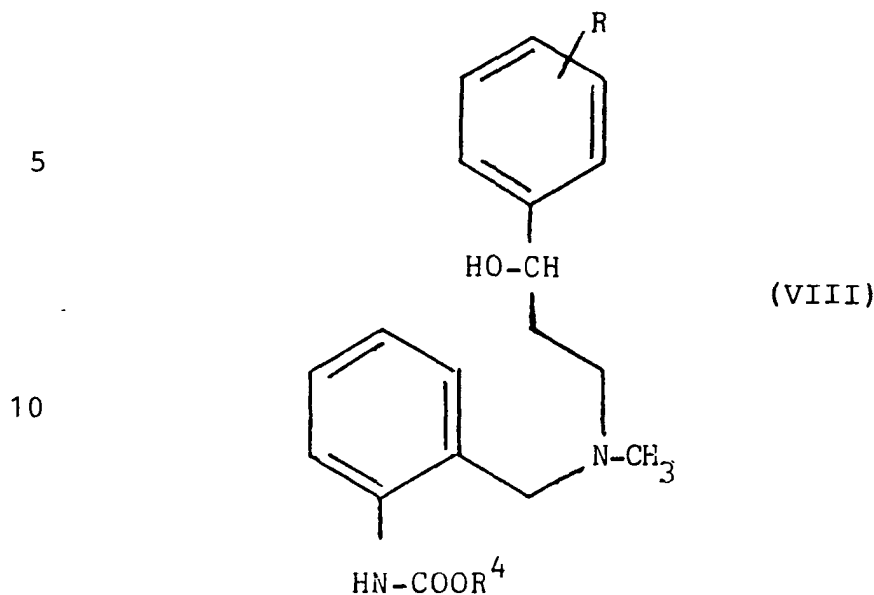
30

(où Hlg est un atome d'halogène, de préférence de chlore ou de brome, et R^4 est tel que défini plus haut)
ou bien

c₂) on soumet un composé représenté par la formule générale (VIII) ci-après :

35

gsp



15 (où R et R⁴ sont tels que définis plus haut) à une cyclisation ;

et éventuellement, on convertit un composé de formule générale (I) en un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20 10) Procédé pour la préparation de la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine, et de son chlorhydrate selon la Revendication 9,c), caractérisé en ce qu'on utilise comme matières de départ, des composés représentés par les formules générales (IV),
 25 (VII) et (VIII) où R est un atome de chlore en position para, R⁴ est un groupe éthyle et Hlg un atome d'halogène, de préférence de chlore, et éventuellement l'on convertit la 8-(éthoxycarbonylamino)-4-(p-chloro-phényl)-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-isoquinoléine ainsi obtenue en son chlorhydrate.

30 11) Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent comme constituant actif, au moins un composé de formule générale (I) (où X et R sont tels que définis dans la Revendication 1) ou un sel d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique de celui-ci, en
 35 mélange avec des supports et/ou des excipients pharmaceutiques non toxiques, inertes, convenables.

31 mai 1983
 J. Saint-Paul