

82427

Brevet N°
 du **8 mai 1980**
 Titre délivré : **40353 1980**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

CERTIFICAT D'ADDITION

Demande de Brevet ~~d'invention~~

au brevet principal no 80.497 du 9 novembre 1978

I. Requête

La société dite: RHONE-POULENC INDUSTRIES, 22 Avenue Montaigne,
 75360 Paris Cédex 08, France, représentée par Monsieur Charles
 Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant en qualité
 de mandataire

dépose ce **huit mai 1980** quatre-vingts
 à **15.00** heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un ~~brevet d'invention~~ concernant :
certificat d'addition

"Nouveaux dérivés de l'isoquinoléine, leur préparation et les
 compositions qui les contiennent",

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 Messieurs Daniel FARGE, 30, rue des Pins Sylvestres, 94320
 Thiais, France; Alain JOSSIN, 14, Parc de Béarn, 92210 St-Cloud,
 France; Gérard PONSINET, 16, rue Lachevardière, 94370 Sucy-en-Brie,
 France; Daniel REISDORF, 39, avenue de la République, 94320 Thiais,
 France.

2. la délégation de pouvoir, datée de **Paris** le **28 février 1980**
 3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires;
 4. **//** planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le **8 mai 1980**
certificat d'addition
 revendique pour la susdite demande de ~~brevet~~ la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) **brevet d'invention** déposée(s) en (7) **France**
 le **9 mai 1979** sous le no **79 11706**

au nom de **la déposante**
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
11a, boulevard Prince-Henri
certificat d'addition
 sollicite la délivrance d'un ~~brevet d'invention~~ pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à **six** mois.

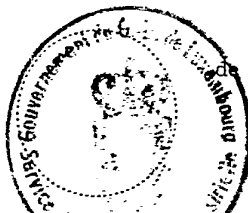
Le **mandataire**
Charles Munchen

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de ~~brevet d'invention~~ a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

8 mai 1980

à **15.00** heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

2.4301

Revendication de la priorité
de(s) la(s) invention(s) déposée(s)
déposée(s) à Paris le 9 mai 1973
sous le n° 73 11 706

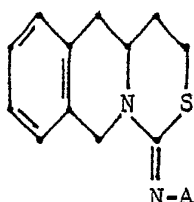
SC.4671

PREMIERE ADDITION

NOUVEAUX DERIVES DE L'ISOQUINOLEINE, LEUR PREPARATION ET
LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

RHONE-POULENC INDUSTRIES

Le brevet principal concerne de nouveaux dérivés de l'isoquinoléine de formule générale :



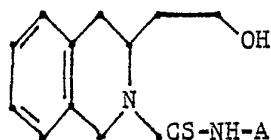
(I)

leurs sels d'addition avec les acides, leur préparation et les compositions
5 qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), le symbole A représente un radical pyridyl-3, isoquinolyl-5 ou alcoyl-3 isoquinolyl-5 dont la partie alcoyle contient 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Le brevet principal concerne les formes (R) et (S) des produits
10 de formule générale (I) ainsi que leurs mélanges.

Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par cyclisation d'une tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de formule générale :



(II)

15 dans laquelle A est défini comme précédemment.

La cyclisation peut s'effectuer soit directement par chauffage en milieu acide, et l'on opère avantageusement à une température comprise entre 90 et 100°C dans un acide minéral en solution aqueuse, par exemple dans l'acide chlorhydrique, soit par action du chlorure de méthanesulfonyle ou du chlorure
20 de tosylo dans un solvant organique tel que la pyridine à une température voisine de 20°C suivie du chauffage, à une température comprise entre 60 et 120°C dans le diméthylformamide, du produit intermédiaire formé.

La tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de formule générale (II) peut être obtenue par action d'un isothiocyanate de formule générale :

25

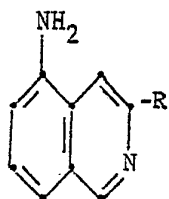


(III)

dans laquelle A est défini comme précédemment, sur l'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Généralement la réaction s'effectue dans un solvant organique tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol, en opérant à une température comprise entre 20 et 60°C.

L'isothiocyanate de formule générale (III), dans laquelle A est défini comme précédemment, peut être obtenu par action du sulfure de carbone sur une amino-5 isoquinoléine de formule générale :

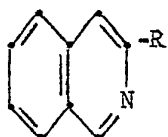


(IV)

dans laquelle R représente un radical alcoyle contenant 1 à 10 atomes de carbone, suivie de l'addition de dicyclohexylcarbodiimide.

La condensation s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine. On opère avantageusement dans un solvant organique tel que la pyridine à une température comprise entre -10 et 25°C.

L' amino-5 isoquinoléine de formule générale (IV), dans laquelle R représente un radical alcoyle contenant 1 à 10 atomes de carbone, peut être obtenue à partir d'une alcoyl-3 isoquinoléine de formule générale :



(V)

dans laquelle R est défini comme précédemment, par application de la méthode de N.P. BUU-HOÏ et coll., J. Chem. Soc., 3924 (1964).

L'isoquinoléine de formule générale (V) peut être obtenue selon la méthode décrite par J. MURAKOSHI et coll., Yakugaku Zasshi, 79 1578 (1959), ou selon la méthode décrite par F. DAMEROW, Ber. 27, 2232 (1894).

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine peut être préparée à partir de l'hydroxyméthyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine selon la méthode décrite par T.A. CRABB et coll., J.C.S. Perkin II, 370 (1977).

L'hydroxyméthyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine peut être préparée à partir de la phénylalanine selon la méthode décrite par S. YAMADA et T. KUNITEDA, Chem. Pharm. Bull., 15, 490 (1967).

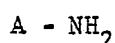
A handwritten signature or mark, possibly a stylized 'C' or 'G', located in the bottom right corner of the page.

Lorsque l'on utilise la L-phénylalanine, le produit de formule générale (I) est obtenu sous forme (S).

Lorsque l'on utilise la D-phénylalanine, le produit de formule générale (I) est obtenu sous forme (R).

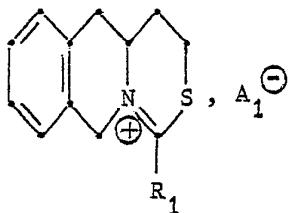
- 5 Lorsque l'on utilise la D,L-phénylalanine, le produit de formule générale (I) est obtenu sous forme (R,S).

Selon le brevet principal, les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent également être obtenus par action d'une amine de formule générale :



(VI)

- 10 dans laquelle A est défini comme précédemment, sur un sel de formule générale :



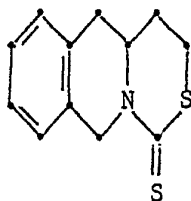
(VII)

dans laquelle R_1 représente un atome de chlore ou un radical alcoylthio dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou benzylthio, et $A_1^{\ominus}$ représente un anion.

- 15 Lorsque R_1 représente un atome de chlore, $A_1^{\ominus}$ représente un ion chlorure et la réaction s'effectue dans un solvant organique tel que l'acéto-nitrile en présence d'un agent alcalin de condensation tel que la triéthylamine, à une température voisine de 20°C.

Lorsque R_1 représente un radical alcoylthio (de préférence méthyl-
20 thio) ou benzylthio, $A_1^{\ominus}$ représente un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate et la réaction s'effectue dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température comprise entre 30 et 50°C.

Le sel de formule générale (VII) dans laquelle R_1 représente un atome de chlore et $A_1^{\ominus}$ représente un ion chlorure, peut être obtenu par action
25 d'un agent de chloruration tel que le phosgène, le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle sur la tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3][3,4-b] isoquinoléine thione-4 de formule :



(VIII)

Handwritten signature or mark.

Généralement la réaction s'effectue dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants organiques tel que le mélange toluène tétrahydrofuranne à une température comprise entre 0 et 70°C.

Le sel de formule générale (VII) dans laquelle R_1 représente un radical alcoylthio ou benzylthio et $A_1^{\ominus}$ représente un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate peut être obtenu par action d'un ester réactif de formule générale :



dans laquelle R_1 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle, et A_1 représente un reste d'ester réactif tel qu'un atome d'iode ou un radical alcoyloxysulfonyloxy, ou par action de tétrafluoroborate de triéthylxonium ou de fluorosulfonate de méthyle sur le produit de formule (VIII).

Généralement la réaction s'effectue en présence ou non d'un solvant organique tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou le dichloréthane à une température voisine de 20°C.

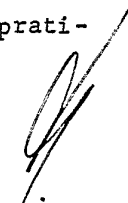
La tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3][3,4-b] isoquinoléinethione-4/ de formule (VIII) peut être préparée par réaction de 1'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine avec, successivement, le sulfure de carbone en présence

d'une base puis le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de tosylo, suivie de la cyclisation du produit intermédiaire obtenu.

La réaction du sulfure de carbone s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine.

L'action successive du sulfure de carbone, puis du chlorure de méthanesulfonyle ou du chlorure de tosylo s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel que la pyridine à une température comprise entre -10 et 20°C.

La cyclisation s'effectue généralement par chauffage dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou dans un mélange de solvants organiques (diméthylformamide-pyridine), à une température comprise entre 50 et 100°C. Il n'est pas nécessaire d'isoler le produit intermédiaire pour pratiquer cette cyclisation.

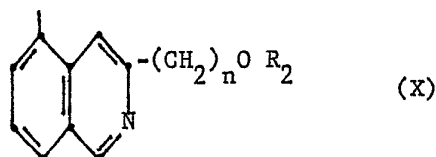


Les produits selon le brevet principal peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec les acides.

Les produits de formule générale (I) et/ou leurs sels peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation
5 ou la chromatographie.

Les produits selon le brevet principal présentent des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-thermiques.

La présente addition concerne de nouveaux dérivés de l'isoquinoléine de formule générale (I) dans laquelle le symbole A représente un radical
10 alcoyloxyalcoyl-3 isoquinoly-5 de formule générale :



dans laquelle R_2 représente un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone et n est égal à 1 ou 2.

Les produits selon la présente addition peuvent se présenter sous
15 leurs formes (R) et (S), ainsi que leurs mélanges.

Les produits selon la présente addition peuvent être obtenus par cyclisation d'une tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de formule générale (II) dans laquelle A est défini selon la présente addition, en opérant dans les conditions décrites dans le brevet principal.

20 La tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de formule générale (II) dans laquelle A est défini selon la présente addition peut être obtenue selon la méthode décrite dans le brevet principal, à partir d'un isothiocyanate de formule générale (III) dans laquelle A a la définition correspondante.

L'isothiocyanate de formule générale (III) dans laquelle A est
25 défini selon la présente addition peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (IV) dans laquelle R représente un radical de formule générale :

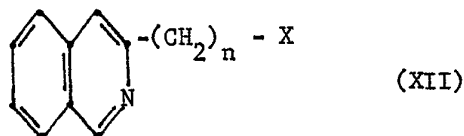


dans laquelle R_2 et n sont définis comme précédemment, par application de la méthode décrite dans le brevet principal.

30 L'amino-5 isoquinoléine de formule générale (IV) dans laquelle R est un radical de formule générale (XI) peut être préparée à partir d'une isoquinoléine de formule générale (V) dans laquelle R est défini comme ci-dessus selon la méthode décrite dans le brevet principal.

L'isoquinoléine de formule générale (V) dans laquelle R est défini selon la présente addition peut être préparée par action d'un alcoolate alcalin convenable sur un halohydrate d'une halogénoalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale :

5

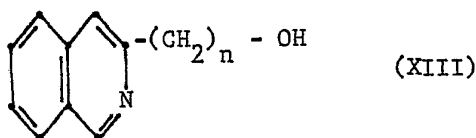


dans laquelle n est défini comme précédemment et X représente un atome de chlore ou de brome.

On opère généralement en solution dans l'alcool correspondant R_2OH à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

10

L'halohydrate d'halogénoalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale (XII) peut être préparé par halogénéation d'une hydroxyalcoyl-3 isoquinoléine de formule générale :



15 dans laquelle n est défini comme précédemment.

La chloration s'effectue généralement par action du chlorure de thionyle à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La bromation s'effectue généralement par action d'acide bromhydrique en solution aqueuse concentrée à une température comprise entre 50°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

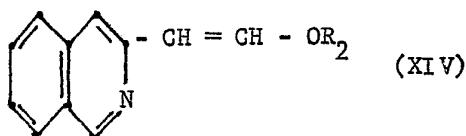
20

L'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite par B.R. BROWN et coll., J. Chem. Soc., 1145 (1951).

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine peut être préparée selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 78 127483.

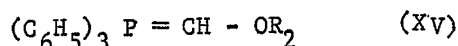
25

L'isoquinoléine de formule générale (V) dans laquelle R est un radical de formule générale (XI) pour lequel $n = 2$ peut également être obtenue par hydrogénation d'un éther d'énol de formule générale :




dans laquelle R_2 est défini comme précédemment. L'hydrogénation s'effectue généralement en présence de palladium sur carbone, dans un solvant organique tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), et l'on opère à une température voisine de 20°C, sous une pression voisine de 15 atmosphères.

- 5 L'éther d'énol de formule générale (XIV) peut être préparé par une réaction de Wittig par condensation d'un phosphorane de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment, sur la formyl-3 isoquinoléine, dans les conditions décrites par A. MAERCKER, Organic Reactions, 14, 270 (1965).

- 10 La formyl-3 isoquinoléine peut être obtenue selon la méthode décrite par J. TEAGUE, J. Amer. Chem. Soc., 73, 688 (1951).

- Le phosphorane de formule générale (XV) peut être préparé par traitement du bromure ou du chlorure de phosphonium correspondant par une base (par exemple traitement par le méthylate de sodium dans le méthanol, ou traitement par le butyllithium dans l'éther ou le tétrahydrofuranne).
- 15

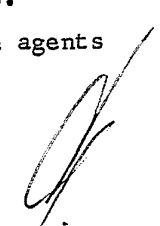
Les produits selon la présente addition peuvent également être obtenus par action d'une amine de formule générale (VI), dans laquelle A est défini selon la présente addition, sur un sel de formule générale (VII) dans laquelle R_1 et $A_1^{\ominus}$ sont définis selon le brevet principal,

- 20 en opérant dans les conditions décrites précédemment dans le brevet principal.

- Les nouveaux produits selon l'addition peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec les acides. Les sels d'addition peuvent être obtenus par action des produits sur des acides dans des solvants appropriés; comme solvants organiques on utilise par exemple des alcools, des cétones, des éthers ou des solvants chlorés; le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution, il est séparé par filtration ou décantation.
- 25

- Les nouveaux produits selon la présente addition et/ou leurs sels peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la chromatographie ou la cristallisation.
- 30

Les nouveaux produits selon l'addition présentent des propriétés pharmacologiques remarquables comme agents analgésiques. Certains d'entre eux sont aussi particulièrement intéressants comme agents anti-inflammatoires et anti-thermiques.



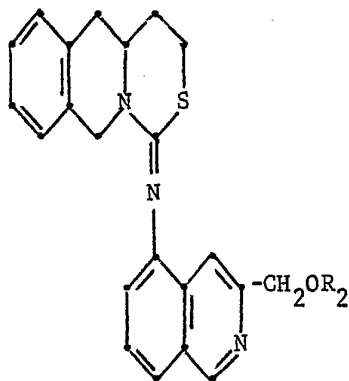
L'activité analgésique se manifeste chez la souris à des doses comprises entre 0,4 et 10 mg/kg par voie orale dans la technique de SIEGMUND et coll., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957).

L'activité anti-inflammatoire de certains d'entre eux se manifeste chez le rat à des doses comprises entre 0,5 et 50 mg/kg par voie orale dans la technique de K.F. BENITZ et L.M. HALL, Arch. Int. Pharmacodyn., 144, 185 (1963).

L'activité antipyrétique de certains d'entre eux se manifeste chez le rat à des doses comprises entre 0,4 et 10 mg/kg par voie orale dans la technique de J.J. LOUX et coll., Toxicol. Appl. Pharmacol., 22, 674 (1972).

Par ailleurs, les produits selon l'addition se montrent très peu toxiques. Leur toxicité aiguë chez la souris, exprimée par leur DL_{50} , est supérieure à 900 mg/kg par voie orale.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale :



(XVI)

dans laquelle R_2 est un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, et parmi ces produits, plus spécialement intéressants sont

les produits suivants :

- [(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (R,S)
- [(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (R,S)
- [-propoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (R,S)

Pour l'emploi médicinal il est fait usage des nouveaux produits soit à l'état de base, soit à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses d'utilisation.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1 -

On chauffe pendant 2 heures à 100°C 20,9 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) dans 200 cm³ d'acide chlorhydrique 6N. La solution est évaporée à sec à 60°C sous pression réduite (40 mm de mercure). Le résidu est repris par 250 cm³ de soude 2 N et on extrait trois fois avec 200 cm³ de chlorure de méthylène. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ d'eau puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration on évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est recristallisé dans 250 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 15,6 g de [(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (RS), F_m = 135°C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 14 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-(RS) dans 250 cm³ d'éthanol, on ajoute 18,2 g d'isothiocyanato-5 méthoxyméthyl-3 isoquinoléine. On agite pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est filtré, lavé avec 2 fois 10 cm³ d'éthanol et 2 fois 10 cm³ d'éther éthylique. On obtient ainsi 20,9 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS), F = 152°C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine(RS) a été préparée comme décrit dans le brevet principal.

L'isothiocyanato-5 méthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 17 cm³ de triéthylamine et de 55 cm³ de sulfure de carbone dans 80 cm³ de pyridine on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à une température voisine de -10°C, une solution de 22,9 g d' amino-5 méthoxy-méthyl-3 isoquinoléine dans 80 cm³ de pyridine. Après 4 heures à -10°C on



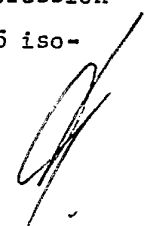
ajoute goutte à goutte une solution de 25,2 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 80 cm³ de pyridine. L'agitation est maintenue pendant 3 heures à une température évoluant de -10° à 20°C puis pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. On évapore à sec à 60°C sous pression réduite (20 mm de mercure),
5 reprend le résidu par 800 cm³ de chlorure de méthylène, filtre pour éliminer un insoluble et évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (40 mm de mercure). Le résidu est repris dans 1 litre d'oxyde d'isopropyle ; on filtre pour éliminer un insoluble et évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 18,5 g d'isothiocyanato-5 méthoxy-
10 méthyl-3 isoquinoléine, F = 88°C.

L'amino-5 méthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante :

A une solution de 78 g de méthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine dans 2 litres d'éthanol on ajoute 8 g de catalyseur (palladium à 3 % sur
15 carbone). On agite cette suspension et fait barboter de l'hydrogène pendant 6 heures en maintenant la température entre 20° et 25°C à l'aide d'un bain d'eau froide. On filtre et évapore le filtrat à sec à 60°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est recristallisé dans 500 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 47 g d'amino-5 méthoxyméthyl-3 isoquinoléine, F = 105°C.

20 La méthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante :

On dissout 68,8 g de méthoxyméthyl-3 isoquinoléine dans 300 cm³ d'acide sulfurique à 95 % (densité 1,83). A cette solution refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte en 30 minutes, de façon à ne pas dépasser 10°C, un
25 mélange de 25 cm³ d'acide nitrique à 70 % (densité 1,42) et de 100 cm³ d'acide sulfurique à 95 % (densité 1,83). On poursuit l'agitation pendant 16 heures en laissant la température remonter aux environs de 20°C. On verse le mélange dans 2 litres de mélange de glace et d'eau et ajoute de l'ammoniaque à 20 % de NH₃ (densité 0,9) jusqu'à obtention de pH environ 10, sans dépasser 30°C. La
30 solution jaune obtenue est extraite par 4 fois 400 cm³ de chlorure de méthylène; on réunit les extraits organiques, les lave avec 2 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 78 g de méthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine, F = 91°C.



La méthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée de la façon suivante :

On chauffe pendant 8 heures à reflux un mélange de 96 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine et 80 g de méthylate de sodium dans 1,5 litre de méthanol. Après refroidissement à 20°C on filtre et évapore le filtrat à sec à 50°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu par 1 litre de chlorure de méthylène, lave avec 3 fois 150 cm³ d'eau, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure).

Le résidu huileux est distillé à 82°C sous pression réduite (0,6 mm de mercure). On obtient 68 g de méthoxyméthyl-3 isoquinoléine, huile incolore.

Le chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine peut être préparé de la façon suivante :

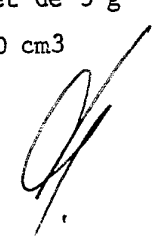
A 130 cm³ de chlorure de thionyle on ajoute 110 g d'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine en refroidissant de façon à maintenir la température entre 25 et 30°C. Puis on chauffe pour amener le mélange réactionnel à reflux à une vitesse telle que le dégagement gazeux ne soit pas trop important. On chauffe à reflux pendant 90 minutes (jusqu'à la fin du dégagement gazeux) puis encore 30 minutes. On refroidit à 5°C par de la glace, filtre la bouillie formée, et lave le solide à l'éther éthylique. On obtient 136 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine, F = 202°C.

L'hydroxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée par la méthode décrite par B.R. BROWN et coll., J. Chem. Soc., 1145 (1951).

Exemple 2 -

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 9 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbothioamide-2 (RS) dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N on obtient 4,8 g d'[(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (RS), F = 89°C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(éthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être préparé comme à l'exemple 1, en partant de 7 g d'éthoxyméthyl-3 isothiocyanato-5 isoquinoléine et de 5 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (RS) dans 80 cm³ d'éthanol. On obtient 9 g de produit fondant à 147°C.



L'éthoxyméthyl-3 isothiocyanato-5 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 6,5 g d'amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine avec 16 cm³ de sulfure de carbone, 4,5 cm³ de triéthylamine et 6,6 g de dicyclohexylcarbodiimide dans la pyridine. On obtient 7 g de produit fondant à 66°C.

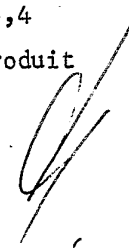
- 5 L'amino-5 éthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par hydrogénation de 24 g d'éthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine dans 350 cm³ d'éthanol en présence de 3,5 g de catalyseur (palladium sur noir à 3 %). On obtient 16,5 g de produit fondant à 95°C.

- 10 L'éthoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par nitration de 31 g d'éthoxyméthyl-3 isoquinoléine par 10,2 cm³ d'acide nitrique à 70 % dans 135 cm³ d'acide sulfurique à 95 %. On obtient 24 g de produit fondant à 54°C.

- 15 L'éthoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 40 g d'éthylate de sodium avec 40 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine dans 700 cm³ d'éthanol. On obtient 31 g d'huile jaune pâle distillant à 110-114°C sous 0,6 mm de mercure.

Exemple 3 -

- 20 En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 4,5 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(propoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbothioamide-2 (RS) dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N on obtient 3,5 g d'une huile. On dissout ce produit dans 50 cm³ d'éthanol et ajoute 10 cm³ de solution 4 N d'acide chlorhydrique sec dans de l'éther éthylique. Les cristaux formés sont isolés sur filtre, lavés à l'éthanol et séchés. On obtient 3,9 g de chlorhydrate de [(propoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11, 25 11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (RS), F = 175°C.

- 30 L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(propoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être préparé comme à l'exemple 1, en partant de 5,2 g d'isothiocyanato-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine et de 3,6 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (RS) dans 50 cm³ d'éthanol. On obtient 3,1 g de produit fondant à 122°C.
- 

L'isothiocyanato-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 20,3 g d'amino-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine avec 40 cm³ de sulfure de carbone, 13 cm³ de triéthylamine et 19,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans la pyridine. On obtient 7,7 g de produit huileux.

5 L'amino-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être obtenue comme à l'exemple 1, par hydrogénation de 23,1 g de nitro-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine dans 500 cm³ d'éthanol en présence de 2,5 g de catalyseur (palladium sur noir à 3 %). On obtient 21 g de produit.

10 La nitro-5 propoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être obtenue comme à l'exemple 1, par nitration de 28,2 g de propoxyméthyl-3 isoquinoléine par 8,7 cm³ d'acide nitrique à 70 % dans 250 cm³ d'acide sulfurique à 95 %. On obtient 16,5 g de produit huileux.

15 La propoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 32,8 g de propylate de sodium avec 36 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine dans 500 cm³ de propanol. On obtient 28,5 g d'huile jaune pâle distillant à 98-102°C sous 0,35 mm de mercure.

Exemple 4 -

20 En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 1 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(butoxyméthyl-3 isoquinolyl)-5 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbothioamide-2 (RS) dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N on obtient 0,8 g de produit huileux. On dissout ce produit dans 5 cm³ d'éthanol, ajoute 0,22 g d'acide fumarique et refroidit à 0°C. Les cristaux formés sont filtrés, lavés à l'éthanol, séchés. On obtient 0,28 g de fumarate de [(butoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine

25 (RS), F = 139°C.

30 L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(butoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être préparé comme à l'exemple 1, en partant de 5,5 g de butoxyméthyl-3 isothiocyanato-5 isoquinoléine et de 3,5 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (RS) dans 50 cm³ d'éthanol. On obtient 1,1 g de produit solide amorphe.

35 La butoxyméthyl-3 isothiocyanato-5 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 18,3 g d'amino-5 butoxyméthyl-3 isoquinoléine avec 40 cm³ de sulfure de carbone, 11 cm³ de triéthylamine et 16,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 160 cm³ de pyridine. On obtient 11,1 g de produit huileux.



L' amino-5 butoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être obtenue comme à l'exemple 1, par hydrogénation de 20,7 g de butoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine dans 500 cm³ d'éthanol en présence de 7,5 g de catalyseur (palladium sur noir à 3 %). On obtient 19,7 g de produit.

5 La butoxyméthyl-3 nitro-5 isoquinoléine peut être obtenue comme à l'exemple 1, par nitration de 29 g de butoxyméthyl-3 isoquinoléine par 8,4 cm³ d'acide nitrique à 70 % dans 250 cm³ d'acide sulfurique à 95 %. On obtient 17,8 g de produit huileux.

La butoxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 10 1, par réaction de 37,6 g de butylate de sodium avec 36 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine dans 500 cm³ de butanol. On obtient 29 g d'huile jaune pâle distillant à 112-114°C sous 0,3 mm de mercure.

Exemple 5 -

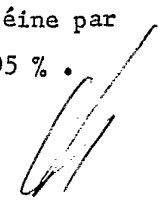
En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 2,3 g d'(hydroxy-2 15 éthyl)-3 N-(octyloxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbothioamide-2 (RS) dans 30 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N on obtient 1 g d'[(octyloxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (RS), F = 85°C.

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-(octyloxyméthyl-3 isoquinolyl-5) tétra- 20 hydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être obtenu comme à l'exemple 1, en partant de 3,3 g d'isothiocyanato-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine et de 1,8 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (RS) dans 40 cm³ d'éthanol. On obtient 2,3 g de produit fondant à 122°C.

L'isothiocyanato-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée 25 comme à l'exemple 1, par réaction de 10,3 g d' amino-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine avec 15 cm³ de sulfure de carbone, 5 cm³ de triéthylamine et 7,4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans la pyridine. On obtient 11,3 g de produit huileux.

L' amino-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par hydrogénation de 12,7 g de nitro-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine dans 300 cm³ d'éthanol en présence de 1,4 g de catalyseur (palladium sur 30 noir à 3 %). On obtient 10,3 g de produit.

La nitro-5 octyloxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par nitration de 22,5 g d'octyloxyméthyl-3 isoquinoléine par 5,1 cm³ d'acide nitrique à 70 % dans 125 cm³ d'acide sulfurique à 95 %. 35 On obtient 13,4 g de produit huileux.



L'octyloxyméthyl-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 42,6 g d'octylate de sodium avec 21,4 g de chlorhydrate de chlorométhyl-3 isoquinoléine dans 250 cm³ d'octanol. On obtient 23 g d'huile jaune pâle distillant à 172-176°C sous 0,6 mm de mercure.

5 Exemple 6 -

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 0,4 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-[(méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinolyl-5] tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carbothioamide-2 (RS) dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N on obtient 0,1 g de {[(méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinolyl-5]imino}-4 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine (RS), solide amorphe. Spectre de masse: m/e = 403.

L'(hydroxy-2 éthyl)-3 N-[(méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinolyl-5] tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléinecarbothioamide-2 (RS) peut être préparé comme à l'exemple 1, à partir de 0,7 g d'isothiocyanato-5 (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine et de 0,55 g d'(hydroxy-2 éthyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (RS) dans 10 cm³ d'éthanol. On obtient 0,4 g de produit.

L'isothiocyanato-5 (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par réaction de 0,8 g d'amino-5 (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine avec 1,6 cm³ de sulfure de carbone, 0,5 cm³ de triéthylamine et 0,8 g de dicyclohexylcarbodiimide dans la pyridine. On obtient 0,7 g de produit.

L'amino-5 (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine peut être préparée comme à l'exemple 1, par hydrogénation de 0,9 g de (méthoxy-2 éthyl)-3 nitro-5 isoquinoléine dans 10 cm³ d'éthanol en présence de 0,1 g de catalyseur (palladium sur noir à 3 %). On obtient 0,8 g de produit.

La (méthoxy-2 éthyl)-3 nitro-5 isoquinoléine peut être obtenue comme à l'exemple 1, par nitration de 2,1 g de (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine par 0,7 cm³ d'acide nitrique à 70 % dans 30 cm³ d'acide sulfurique à 95 %. On obtient 0,95 g de produit.

La (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine peut être obtenue de la façon suivante :

On dissout 5 g de (méthoxy-2 vinyl)-3 isoquinoléine (mélange des isomères cis et trans) dans 50 cm³ de méthanol. On ajoute 0,5 g de catalyseur (palladium sur carbone à 3 %) et on hydrogène en autoclave à 20°C sous 15 atmosphères en agitant pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure).

Le résidu huileux est dissous dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et cette solution est versée sur une colonne de 100 g de silice dans du chlorure de méthylène (diamètre 2 cm). On élue par 2 litres d'un mélange chlorure/^{de} méthylène-méthanol 99-1 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. Les 5 fractions 10 à 15 sont réunies et concentrés à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 2,1 g de (méthoxy-2 éthyl)-3 isoquinoléine, sous forme d'une huile.

La (méthoxy-2 vinyl)-3 isoquinoléine peut être obtenue de la façon suivante :

10 On dissout 33,9 g de chlorure de méthoxyméthyl triphénylphosphonium dans 150 cm³ de méthanol et ajoute une solution de 4,5 g de méthylate de sodium dans 60 cm³ de méthanol. On agite pendant 30 minutes à 20°C puis on ajoute 14,1 g de formyl-3 isoquinoléine. On agite à reflux pendant 4 heures puis on concentre à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris par 15 400 cm³ d'éther. On filtre pour séparer un insoluble et le filtrat est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est chromatographié sur 500 g de silice contenue dans une colonne de 3 cm de diamètre. On élue par 3 litres de mélange chlorure de méthylène-méthanol 99-1 (en volumes) en recueillant des fractions de 150 cm³. Les fractions 8 à 16 sont 20 réunies et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 9,9 g du mélange des isomères cis et trans de la (méthoxy-2 vinyl)-3 isoquinoléine sous forme d'une huile jaune.



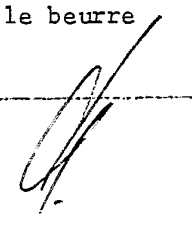
Les médicaments constitués par un produit de formule générale (I) selon la présente addition et/ou ses sels, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables, constituent un autre objet de la présente invention. Les compositions peuvent être employées par voie orale, rectale, parentérale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale peuvent être utilisés des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales en particulier l'huile d'olive, et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des mouillants, émulsifiants ou dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.



Les compositions topiques sont notamment des crèmes ou pommades.

Les médicaments selon l'invention sont particulièrement utiles en thérapeutique humaine pour leur action anti-inflammatoire, analgésique et anti-pyrétique. Ils sont particulièrement indiqués pour le traitement des maladies inflammatoires (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme articulaire aigu, arthrose), des douleurs aiguës et chroniques, des algies rhumatismales et traumatiques, des douleurs dentaires, neurologiques et viscérales, des algies diverses (douleurs des cancéreux), des états fébriles et des affections thrombosantes et emboligènes médicales, chirurgicales et obstétricales.

En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement ; elles sont généralement comprises entre 100 et 2000 mg par jour pour un adulte.

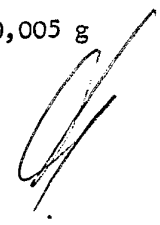
D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

Exemple -

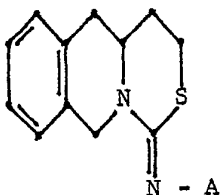
On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 100 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- [(méthoxyméthyl-3 isoquinolyl-5) imino]-3 tétrahydro-1,6,11,11a [thiazino-1,3] [3,4-b] isoquinoléine-(RS)	...	0,100 g
- amidon	...	0,110 g
- silice précipitée	...	0,035 g
- stéarate de magnésium	...	0,005 g

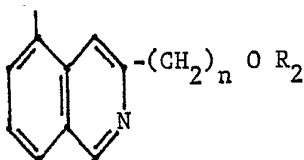


RE V E N D I C A T I O N S

1 - Un nouveau dérivé de l'isoquinoléine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :

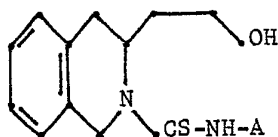


5 dans laquelle A représente un radical de formule générale :



dans laquelle R_2 représente un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone et n est égal à 1 ou 2, sous les formes (R) et (S) et leurs mélanges, à l'état de base ou de sel d'addition avec un acide.

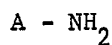
10 2 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on cyclise une tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de formule générale :



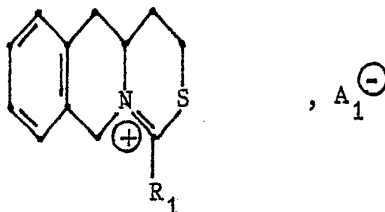
dans laquelle A est défini selon la revendication 1 puis transformé éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

15 3 - Un procédé de préparation selon la revendication 2, caractérisé en ce que la cyclisation s'effectue par chauffage en milieu acide, ou par action du chlorure de méthane sulfonyle ou du chlorure de tosyle suivie du chauffage du produit intermédiaire formé.

20 4 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :



dans laquelle A est défini selon la revendication 1, sur un sel de formule générale :



dans laquelle R_1 représente un atome de chlore ou un radical alcoylthio (contenant 1 à 4 atomes de carbone) ou benzylthio et $A_1^{\ominus}$ représente un anion, puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

- 5 5 - Un procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on fait agir un sel dans la formule duquel R_1 est un atome de chlore et $A_1^{\ominus}$ un ion chlorure, ou bien R_1 est alcoylthio (contenant 1 à 4 atomes de carbone) ou benzylthio, et $A_1^{\ominus}$ est un ion iodure, sulfate, tétrafluoroborate ou fluorosulfonate, puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.
- 10 6 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon la revendication 1, en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Dessins : 1 planches

 21 pages dont 1 page de garde

 18 pages de description

 2 pages de revendications

 1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 8 mai 1980

Le mandataire :

Charles Munchen
Charles Munchen