



RAN 4019/31

285739

285 739

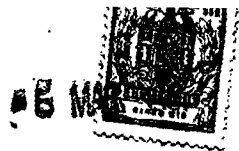
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS HETERO-
CICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.,
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

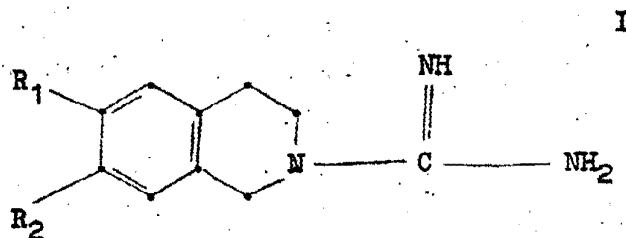
Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos, a métodos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que tienen, como ingrediente activo esencial suyo, uno por lo menos de los compuestos que aquí se describen. Los compuestos a que pertenecen este invento son compuestos de isoquinolina que llevan un substituyente en el heteroátomo de nitrógeno. Más específicamente, los compuestos a que atañe esta solicitud pueden designarse como carboxamidas de 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolina o, de otro modo, 2-carboxamidas de 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina. Así pues, los compuestos de este invento



285739

se eligen en el grupo constituido por los compuestos de la fórmula

5.



10. y sus sales de adición de ácido, donde R_1 y R_2 se eligen individualmente en el grupo constituido por hidrógeno y alcoxi inferior y, tomados juntos, por alquilendioxi inferior.

15. En la fórmula anterior, uno de los símbolos R_1 y R_2 , o ambos, pueden representar hidrógeno o uno de los grupos sustituyentes enumerados, de modo que puede estar presente un anillo fenílico fundido insustituido o un anillo fenílico fundido que lleve uno o dos grupos sustituyentes. El alcoxi inferior está ejemplificado por
20. los grupos tales como metoxi y análogos; y el alquilendioxi inferior está ejemplificado de manera semejante por grupos tales como metilendioxi y análogos.

- Los compuestos de la fórmula I anterior son compuestos básicos, que forman sales de adición de ácido
25. con los inorgánicos u orgánicos. Así, forman sales de



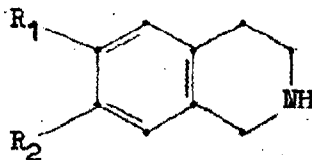
285739

adición de ácido aceptables en farmacia tanto con los ácidos orgánicos como con los ácidos inorgánicos aceptables en farmacia, tales como los halohidratos, por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato y el fluorhidrato; con otra sales de ácido mineral, tales como sulfato, y monoarilo, tales como etansulfonato, toluensulfonato, bencensulfonato o análogos; con otros ácidos orgánicos, tales como acetato, tartrato, maleato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato, etc.

10.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula

15.



II

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado de antes,

20.

o una sal suya de adición de ácido, con un compuesto que ceda el radical carboxamídico.

Más particularmente, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar

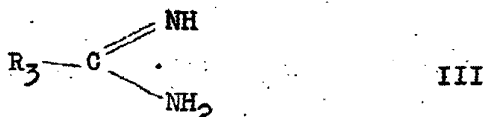
25.

una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con cianamida o una sal de adición de ácido de un compuesto



285739

de la fórmula



10. donde R_3 se elige en el grupo constituido por alquilmercepto, alcoxi, 1-pirazolilo y 1-pirazolilo substituido por alquilo,

y convirtiendo, si se desea, la sal de adición de ácido resultante en la base o en otra sal de adición de ácido.

15. Según una modalidad de realización del procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II anterior con cianamida. Es preferible efectuar esta reacción en un disolvente inerte fundamentalmente no polar, tal como el tolueno o el xileno. Estos actúan como diluentes, que se añaden a una mezcla aproximadamente equimolecular de los materiales de partida para moderar la reacción cuando se calientan los componentes. Sin disolvente, se produce una vigorosa reacción alrededor de los 150-170°C.

20. Si los componentes se suspenden en un disolvente, se ha comprobado que es preferible efectuar la reacción a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo

25.



285739

del disolvente. El tiempo no es un factor crítico, pero se ha comprobado, por ejemplo, que cuando los componentes están suspendidos en tolueno y la mezcla se refluje durante 2 horas, se produce reacción prácticamente completa.

5. Según otra modalidad de realización, los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II anterior con una sal de adición de ácido de la 2-alkilo inferior-2-isotiourea. Utilizando una sal de ácido de la 2-alkilo inferior-2-isotiourea, el producto obtenido es la sal de adición de ácido correspondiente de un compuesto de la fórmula I. No existe ninguna temperatura particular que sea crítica para el resultado de esta reacción, y se la puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente. De igual modo, se la puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión reducida o elevada. La reacción debe efectuarse en un medio que sirva de disolvente para los reactivos, y con este fin puede emplearse cualquier medio disolvente convencional apropiado; por ejemplo, puede realizarse la reacción en un sistema acuoso, un sistema acuosoalcohólico o el sistema acuoso semejante que contiene un disolvente miscible en agua.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula I anterior, la 1,2,3,4-tetrahidroiso-



285739

quinolina de la fórmula II se hace reaccionar con una sal de adición de ácido de la 2-alquilo inferior-2-seudourea. Utilizando una sal de adición de ácido de la 2-alquilo inferior-2-seudourea el producto obtenido es la sal de adición de ácido correspondiente del compuesto de la fórmula I.

5.

No existe ninguna temperatura particular que sea crítica para el resultado de esta reacción; se la puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente. Asimismo se la puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión reducida o elevada.

10.

De conveniencia se efectúa a la presión atmosférica y a temperatura entre más o menos la ambiente y unos 100°C, de preferencia entre unos 50°C y unos 80°C. La reacción debe efectuarse en un medio que sirva de disolvente para los reactivos, y con este fin puede emplearse cualquier medio disolvente convencional apropiado, por ejemplo puede realizarse dicha reacción en un sistema acuoso, en un sistema acuoso-alcohólico o en el sistema acuoso semejante que contiene un disolvente miscible en agua.

15.

20.

En otra modalidad todavía de realización de este invento, los compuestos de la fórmula I anterior puede prepararse haciendo reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con una carboxamida de 1-pirazolilo. De conveniencia, el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con una sal de adición de ácido no 3,5-di(alquilo inferior)-

25.



285739

-l-pirazolil-carboxamifina. Utilizando una sal de adición de ácido de la l-pirazolil-carboxamidina, el producto obtenido es la sal de adición de ácido correspondiente del compuesto de la fórmula I. No existe ninguna temperatura

5. particular que sea crítica para el resultado de esta reacción. Se la puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura inferior o superior a la ambiente.

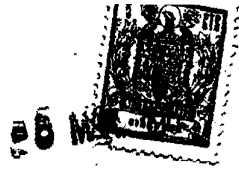
Asimismo se la puede llevar a cabo a presión atmosférica o a presión reducida o elevada. De conveniencia, se la

10. realiza a presión atmosférica y a temperatura entre más o menos la ambiente y unos 100°C, de preferencia entre unos 70°C y unos 100°C. La reacción debe efectuarse en un medio que sirva de disolvente para los reactivos y con

15. este fin puede usarse cualquier medio disolvente convencional apropiado, por ejemplo puede realizarse dicha reacción en un sistema acuoso, en un sistema acuosoalcohólico o en el sistema acuoso semejante que contiene un disolvente miscible en agua.

20. Si en alguna de las modalidades de realización anteriores se obtiene una sal de adición de ácido, esta puede ser convertida en la base o en otra sal de adición de ácido por métodos convencionales.

25. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia son útiles como hipotensores. Más específicamente, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en



285739

farmacia son útiles como agentes bloqueadores adrenérgicos hipotensores. Son sumamente apropiados porque manifiestan escasa incidencia de efectos secundarios, por ejemplo diarrea, que son comunes a otros agentes bloqueadores

5. adrenérgicos hipotensores. Además, no agotan las catecolaminas, como la epinefrina y la norepinefrina. Así pues, no agotan las catecolaminas endógenas provenientes de la glándula adrenal o de los lugares de depósito periféricos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de
10. ácido aceptables en farmacia son útiles también como inhibidores de las tricomonas vaginales, Esta inhibición puede realizarse por contacto del ingrediente activo con el organismo.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden administrarse por vía oral o parenteral, con dosis ajustadas a los requerimientos individuales. Pueden administrarse con fines terapéuticos por vía, por ejemplo, oral o parenteral incorporando una dosis terapéutica a una forma de dosificación
20. convencional, tal como la de pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, soluciones, etc. Cabe administrarlos en mezcla con vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, el almidón de maíz, el estearato cálcico, el carbonato magnésico, el silicato
25. cálcico, el fosfato dicálcico, el talco, la lactosa, etc. Además pueden administrarse en presencia de amortiguadores



285739

o agentes usados para ajustar la isotonicidad, y las formas de dosificación farmacéutica pueden someterse, si se desea, a expedientes farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, la esterilización. Conforme se ha manifestado

5. antes, la dosis puede ajustarse a los requerimientos individuales. Cuando se administra a un sujeto para producir un efecto hipotensor, la dosis media diaria conveniente es, en los mamíferos superiores, de unos 10 mg por día a unos 180 mg por día, y de preferencia de unos 40 mg por día a unos 80 mg por día. La dosis puede tomarse de una sola vez o pueden tomarse durante el día, en diversos períodos, dosis divididas. En relación al peso corporal, en los mamíferos inferiores, una dosis de 1 mg aproximadamente a 5 mg aproximadamente por kg y por día es apropiada,
15. mientras que en los mamíferos superiores bastan dosis inferiores en relación al peso corporal. Las dosificaciones anteriores constituyen ejemplos para el sujeto medio. Pueden presentarse, desde luego, casos individuales que requieran dosificaciones mayores o menores, y estas quedan incluidas dentro del alcance de este invento.
- 20.

Los ejemplos que siguen ilustran, pero no limitan, el invento. Las temperaturas se expresan en grados centígrados.



5 MAR 1953

- 10 -

285739

EJEMPLO 1.

Se disolvieron en unos 50 cc de agua 13 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 17 g de bromhidrato de 2-etil-2-isotiourea. Se formó por sacudimiento una solución límpida, que fue calentada a 80° durante 3 horas. Se destiló la mezcla resultante en vacío y a 50-60° hasta sequedad y quedó un residuo cristalizado que fue triturado con acetona y filtrado. Se obtuvieron cristales que, después de recrystalizados en unos 100 cc de agua, dieron bromhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida, fundente a 170-171° (sin corregir).

EJEMPLO 2.

A temperatura ambiente, se añadieron 27 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina a una solución de 28 g de sulfato de 2-metil-2-isotiourea en 80 cc de agua. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente con sacudimiento de cuando en cuando. Después de un breve período de tiempo empezó a escapar metilmercaptano y la mezcla se calentó ligeramente. A las 24 horas de reposo, se formaron cristales. Estos fueron separados por filtración y lavados con agua enfriada por hielo. La recrystalización en unos 100 cc de agua dio sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamidina, fundente a 278-280° (sin corregir).

Otra muestra preparada de la misma manera fundió



285739

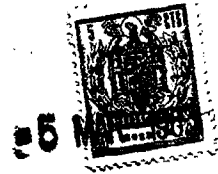
a 284-285° a causa de una mínima diferencia en el contenido de humedad.

E J E M P L O 3.

5. Se disolvieron a temperatura ambiente en 1000 cc de agua 44,85 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida y se añadieron 18,94 g de monohidrato de hidróxido de bario finamente molido. La mezcla resultante fue agitada en una máquina sacudidora durante 24
10. horas. Se separó por filtración al sulfato de bario precipitado y se destiló en vacío, hasta sequedad, el filtrado límpido. Quedó un aceite viscoso, incoloro, que se solidificó lentamente hasta una masa, cristalina y blanda de la base libre, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida.
15. Esta era muy soluble en agua y en los alcoholes. Se disolvía parcamente en el éter y resultaba insoluble en la ligroina. Cuando se la dejó en reposo expuesta al aire, absorbió anhídrido carbónico y formó el carbonato.

E J E M P L O 4.

20. En un baño de vapor se disolvieron en 200 cc de agua 10 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboximidina y se añadió una solución de 5,45 g de dihidrato de cloruro de bario en 30 cc de agua. Se calentó la mezcla durante 1/2 horas y se separó por filtración el
25. sulfato de bario precipitado. Se destiló el filtrado límpido hasta sequedad, y quedó un residuo viscoso, práctica-



285739

mente incoloro, que fue disuelto en una pequeña cantidad de alcohol absoluto y diluido prudentemente con éter anhídrido hasta que quedó una ligera turbidez. Por reposo durante varias horas, se formaron cristales; estos fueron separados por filtración, lavados con éter y secados, lo que dió el clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida, fundente a 179° (sin corregir).

EJEMPLO 5.

Se disolvieron en una pequeña cantidad de agua 2 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida. Se enfrió con agua helada la solución resultante y se añadió un exceso de hidróxido sódico. La mezcla alcalina resultante se extrajo repetidamente con éter, y los extractos etéreos combinados fueron secados sobre carbonato potásico y filtrados. Se introdujo en la solución límpida filtrada gas anhídrido carbónico, lo que hizo cristalizar el carbonato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida. Este carbonato fundió a 136-138° (sin corregir).

EJEMPLO 6.

A una solución, enfriada por hielo, de 10 g de hidróxido potásico en 10 cc de agua, se añadieron despacio 10 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida. Luego se extrajo la mezcla repetidamente con éter, y la solución etérea resultante se neutralizó



285739

prudentemente con ácido nítrico, lo que precipitó el nitrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida. Este fundió a 146-148° (sin corregir).

5. EJEMPLO 7.

Se disolvieron en 25 cc de metanol 3 g de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y se añadió una solución de 2,2 g de sulfato de 2-metilo-2-isotiourea en 15 cc de agua. Se dejó la mezcla en reposo a temperatura ambiente, durante un día, y luego se la calentó a 60-70° durante 5 horas. A continuación se evaporó la solución en vacío y el residuo sólido se trituró con alcohol absoluto y se filtró. Los cristales así obtenidos fueron recristalizados de alcohol al 90%, con lo que se obtuvo sulfato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida, que fundió a 259-261° (sin corregir).

EJEMPLO 8.

Se disolvieron en 100 cc de agua 13,5 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 12 g de sulfato de 0-metil-seudourea. Después de 24 horas de reposo a temperatura ambiente, se hirvió la solución en reflujo durante 20 horas y a continuación se la enfrió en hielo durante varias horas. Se separaron cristales, que fueron apartados por filtración. El filtrado se destiló hasta sequedad y la mezcla se agitó con alcohol y se filtró. Los cristales fueron recristalizados en agua, lo que dio sulfato



de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino-2-carboxamidina, fundente a 266-268°.

E J E M P L O 9.

5. Se hirvieron en reflujo durante la noche, en 200 cc de alcohol absoluto, 13,3 g de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 20 g de nitrato de 3,5-dimetil-1-pirazolil-carboxamidina. Se eliminó el disolvente por destilación en vacío y quedó una masa cristalina. Por trituración con 60 cc de alcohol a temperatura ambiente, se disolvió parte del material. Se filtró la mezcla y se lavaron los cristales con alcohol enfriado por hielo, lo que dio nitrato de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino-2-carboxamidina, fundente a 144-146. Un punto de fusión mixto con una muestra del nitrato preparado a base del sulfato hecho por 15. la síntesis del Ejemplo 2 no mostró ninguna depresión.

E J E M P L O 10.

20. Se suspendieron en unos 50 cc de tolueno 8,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 2 g de cianamida. Se agitó la mezcla y se la calentó a temperatura de reflujo durante unas 5 a 6 horas. Luego se la dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se la mantuvo a esta temperatura durante unas 15 horas. Se separaron cristales que fueron filtrados por succión. Luego se los 25. recrystalizó en unos 30 cc de alcohol, lo que dio clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahydroquinolino-2-carboxamidina, de punto de fusión 179-181°.



285739

EJEMPLO 11.

Se preparó una composición farmacéutica sólida de la manera siguiente:

26,11 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida,

5.

7,00 g de almidón de maíz pregelatinizado,

32,00 g de almidón de maíz y

32,875 g de sulfato dicálcico

se mezclaron perfectamente y se pasaron por un tamiz de

10.

tamaño apropiado. Para granular la composición tamizada,

que contenía el ingrediente activo, se empleó el colorante

azul N° 1 de F.D. & C. (0,015 g) disuelto en agua. La

composición de granulado húmedo se pasó luego por un tamiz

de tamaño adecuado, se secó a 43° y se volvió a pasar

15.

por un tamiz de tamaño adecuado. A continuación se añadió

a la mezcla estearato cálcico (2g) y la composición resul-

tante se mezcló bien y se comprimió en pastillas que con-

tenían 40 mg (equivalente de la base) del ingrediente ac-

tivo.

20.

EJEMPLO 12.

Se preparó una composición farmacéutica sólida de la manera siguiente:

17,406 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida,

25.

6,667 g de almidón de maíz gelatinizado,



36,667 g de almidón de maiz y
37,2597 g de fosfato dicálcico

se mezclaron perfectamente y se pasaron por un tamiz de tamaño adecuado. Para granular la composición tamizada,

5. que contenia el ingrediente activo, se empleó el azul Nº 1 de F.D. & C. (0,0003 g). La composición granulada y húmeda se pasó luego por un tamiz de tamaño apropiado, se secó a 43º y se volvió a pasar por un tamiz de tamaño apropiado. Luego se añadió a la mezcla estearato cálcico
10. (2 g) y la composición resultante se mezcló bien y se comprimó en tabletas que contenian 20 mg (equivalente de la base) del ingrediente activo.

EJEMPLO 13.

Se preparó la siguiente formulación inyectable:

15. 25,5 g de sulfato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida (con 2% de exceso),
1,0 g de citrato disódico hidrogenado,
4,5 g de fenolanhidro,
4,0 g de cloruro sódico y
20. 100,0 g de tetracetato de etilendiamina disódica dihidrogenada

se disolvieron en unos 700 cc de agua para inyección y se ajustó el pH de la solución de $5,0 \pm 0,2$ empleando hidróxido sódico diluido o ácido sulfúrico diluido, según

25. necesidad. Luego se ajustó la solución a 1 litro, se la filtró con un filtro de candelilla y se la envasó, bajo



285739

- nitrógeno gaseoso, en ampollas ambarinas de 1 y 2 cc, que contenían 25,0 mg y 50,0 mg, respectivamente, de sustancia activa. Se preparó una solución inyectable semejante empleando en lugar del citrato disódico hidrogenado
5. una mezcla de 0,3 g de ácido cítrico y 0,7 g de citrato trisódico.

EJEMPLO 14.

Se prepararon las pastillas siguientes:

10.	Bromhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxamida	16,4 g
	Almidón de maíz	43,3 g
	Fosfato dicálcico	36,5 g
	Estearato cálcico	2,0 g

- El ingrediente activo se mezcló con parte de
15. almidón de maíz y todo el fosfato dicálcico. Luego se hizo una pasta de almidón de maíz mezclando el resto del almidón y, como en los Ejemplos 11 y 12 anteriores, se preparó una granulación húmeda granulando esta pasta con una solución de colorante. Luego se pasó la composición
20. granulada y húmeda por un molino de mazos y se la secó durante la noche a 43°. Los gránulos secos se tamizaron con un tamiz de tamaño apropiado y se añadió el estearato cálcico. Luego se mezcla bien la mezcla y se la comprimió en pastillas que tuvieron un contenido de 20 mg (equivalente
25. de la base) de ingrediente activo.



EJEMPLO 15.

Se prepararon las pastillas siguientes:

	Clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida	14,7 g
5.	Almidón de maiz	43,3 g
	Fosfato dicálcico	40,0 g
	Estearato cálcico	2,0 g

El ingrediente activo se mezcló con parte del almidón de maiz y con todo el fosfato dicálcico. Luego

10. se hizo una pasta de almidón de maiz mezclando el resto del almidón y, como en los Ejemplos 11 y 12 anteriores se preparó una granulación húmeda granulando esta pasta con una solución de colorante. Después se pasó la composición granulada y húmeda por un molino de mazes y se la
15. secó durante la noche a 43°. Los granulos secos se tamizaron con un tamiz de tamaño apropiado y se añadió el estearato cálcico. Luego se mezcló bien la mezcla y se la comprimó en pastillas que tuvieron un contenido de 20 mg (equivalente de la base) de ingrediente activo.

20. EJEMPLO 16.

Se prepararon las pastillas siguientes:

- 21 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida se disolvieron en alcohol (15% peso/vol.) y se absorbieron sobre 150 g de silicato cálcico. Luego se mezcló con
- 25.



1963

- 19 -

285739

- 29 g de almidón de maíz pregelatinizado, 50 g de fosfato dicálcico y 50 g de almidón de maíz. Se granuló la mezcla mediante adición de agua destilada y luego se la secó a 37º, se la pasó por un tamiz de tamaño apropiado, se la mezcló con 3 g de talco y 3 g de estearato cálcico y se la mixturó bien. La mezcla resultante se comprimió a continuación en pastillas que tuvieron un contenido de 20 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 17.

10.

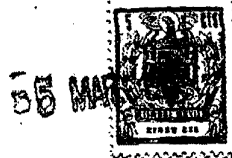
Se prepararon las tabletas siguientes:

15.

20.

- 21 g de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-2-carboxamida se disolvieron en alcohol (15% peso/vol.) y se absorbiéron sobre 150 g de carbonato magnésico. Luego se mezcló con 29 g de almidón de trigo pregelatinizado, 50 g de fosfato dicálcico y 50 g de almidón de maíz. Se granuló la mezcla por adición de agua destilada y luego se secó el granulado a 37º, se le pasó por un tamiz de tamaño apropiado, se le mezcló con 3 g de talco y 3 g de estearato cálcico y se mixturó bien. La mezcla resultante fue comprimida a continuación en pastillas que tuvieron un contenido de 20 mg del ingrediente activo.

= . =



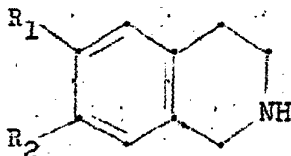
285739

N O T A

Descritó el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes estadounidenses Nº 177.719 del 6 de marzo de 1962 y Nº 245.426 del 18 de diciembre de 1962, existiendo en ambas unidad de invención.

1. Un procedimiento para la fabricación de compuestos heterocíclicos, que comprende hacer reaccionar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula

5.



II

10.

donde R_1 y R_2 se eligen individualmente en el grupo constituido por hidrógeno y alcoxí inferior y, tomados juntos, por alquilendioxi inferior,

15.

o una sal suya de adición de ácido, con un compuesto que ceda el radical carboxamídínico.

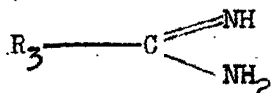


= 21 =

285739

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un derivado tetrahidroisoquinolínico de la fórmula II con cianamida o una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula

5.



III

10.

donde R_3 se elige en el grupo constituido por alquilmercapto, alcoxi, 1-pirazolilo y 1-pirazolilo sustituido por alquilo.

15.

y convertir, si se desea, la sal de adición de ácido resultante en la base o en otra sal de adición de ácido.

20.

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar una tetrahidroisoquinolina de la fórmula II con cianamida en presencia de un disolvente inerte no polar.



= 22 =

285739

4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el disolvente inerte no polar es el tolueno o el xileno y la reacción se efectúa a temperatura de reflujo.

5.

5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un derivado tetrahidroisoquinolínico de la fórmula II con una sal de adición de ácido de la 2-alkilo inferior-2-isotiurea.

10.

6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un derivado tetrahidroisoquinolínico de la fórmula II con una sal de adición de ácido de la 2-alkilo inferior-2-seudourea.

15.

7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un derivado tetrahidroisoquinolínico de la fórmula II con una sal de adición de ácido de una 3,5-di(alkilo inferior)-1-pirazolil-carboxamida.

20.

8. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por emplearse como material de partida la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

25.

285739



9. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por emplearse como material de partida la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

5. 10. Un procedimiento para la fabricación de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 23 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10. Madrid, a 5 de marzo de 1.963.

p. a.

JAIIME ISEPN MIRALLES

P.R.