

CASE 66370



PATENTE
DE
INVENCION

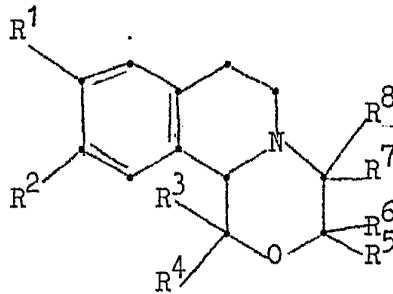
330386

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,3,4,6,7,11b-HEXAHIDRO-1,4-OXACINO[3,4-a]ISOQUINOLEINAS", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha hallado que las 1,3,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleinas de la fórmula I



I

5.



en la que

R¹ y R² significan H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, metoxi, etoxi, Cl, Br o, juntos, metilendioxi, y R³ hasta R⁸ significan H, alkilo con 1 a 10 átomos de carbono

- 5. en total, substituido eventualmente mediante Cl, Br, OH, alcoxi, ariloxi, amino o amino alquilado, arilo con 6 a 10 átomos de carbono en total, substituido eventualmente mediante alquilo, F, Cl, Br, OH, alcoxi, metilendioxi o dialquilamino, o aralquilo con 7 a 10 átomos de carbono en total, eventualmente substituido mediante alquilo, F, Cl, Br, OH, alcoxi, metilendioxi o dialquilamino,
- 10.

así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, poseen propiedad valiosas farmacológicamente. En

- 15. especial, actúan de estimulante en la circulación sanguínea. Algunos compuestos mejoran el riesgo sanguíneo del corazón mediante un estímulo de la circulación total, sin mostrar un efecto simpaticomimético pronunciado. Tales materias pueden utilizarse como terapéutica antipectanginosa.

- 20. Por ejemplo, la 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina no substituida, así como sus derivados 3-metílico y 9,10-dimetoxi, conducen, en perros narcotizados y amplia zona de dosis (0,1 - 5,0 mg/kg), a una elevación moderada de la presión sanguínea pero persistente,

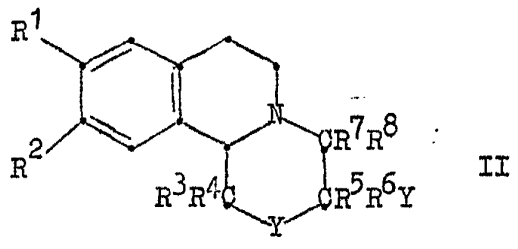
- 25. y a un paso aumentado por el seno coronario. Primeramente la dosis elevada reduce la presión sanguínea t efectua una reduc-



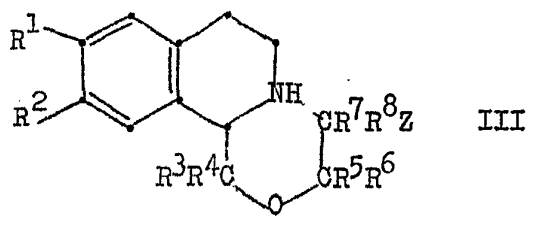
ción del efecto de la adrenalina, noradrenalina y N-isopropil-noradrenalina.

El objeto de esta invención es un procedimiento para la preparación de las 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinolinas de la fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de las fórmulas II, III, IV o V,

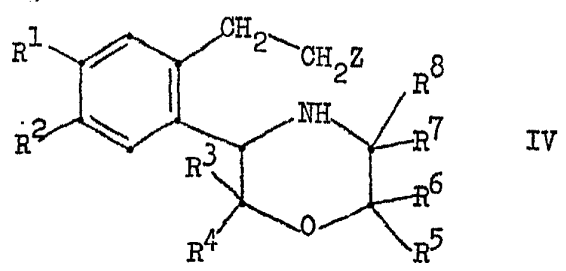
10.



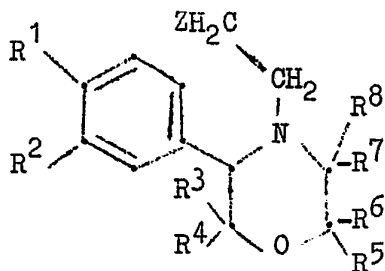
15.



20.



25.



V

en las que uno de los radicales Y significa un grupo OH libre, el otro significa Z y Z significa un grupo OH eventualmente esterificado o eterificado, Cl, Br o J,

5. se trata con agentes ciclizantes, desdoblantes de HZ, o porque un compuesto con la estructura de base de la fórmula I, que contiene en los anillos heterocíclicos uno o varios grupos reducibles, de preferencia un grupo carbonílico en posición 4, 6 o 7, o bien un grupo hidroxil en posición 7 y/o varios enlaces dobles, de preferencia en posición 6,7 y eventualmente en forma adicional en 11b,1 y/o en posición 3,4 o en posición 5,11b y eventualmente en forma adicional en posición 3,4 y/o 6,7, y que en presencia de un enlace doble en posición 5,11b se presenta en forma de una sal cuaternaria correspondiente, se
10. trata con agentes reductores, y
15. porque un compuesto de la fórmula I se transforma eventualmente, mediante tratamiento con un ácido, en una sal de adición de ácido tolerable fisiológicamente o mediante tratamiento con un agente de alquilación en una sal de amonio cuaternaria tolerable fisiológicamente,
20. o porque una base de la fórmula I se libera eventualmente a partir de una sal de adición de ácido.

En las fórmulas II a V, R¹ a R⁸ tienen la significación indicada antes.



Como grupos alquílicos en los radicales R^1 a R^8 pueden entrar en consideración de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario y terciobutilo. R^3 a R^8 pueden significar, además, por ejemplo: n-amilo, isoamilo, 2-metil-butilo-(1), pentilo-(2), pentilo-(3), 3-metilbutilo-(2), neopentilo, terciamilo, n-hexilo o isohexilo.

Los grupos alquílicos pueden estar eventualmente substituidos. Como substituyentes pueden entrar en consideración en primer lugar: cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino. Según ello, son de citar como grupos alquílicos substituidos en los radicales R^3 a R^8 , en primer lugar los grupos hidroxialquílico, ariloxialquílico, cloroalquílico, bromoalquílico, aminoalquílico, monoalquilaminoalquílico y dialquilaminoalquílico, por ejemplo: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, metoxietilo, etoxietilo, fenoxietilo, 2-fenoxietilo, cloroetilo, 2-cloroetilo, bromoetilo, 2-bromoetilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-dietilaminopropilo. En los grupos dialquilamino los dos radicales alquílicos pueden estar enlazados asimismo entre sí en forma de anillo, con lo cual el anillo puede contener otro heteroátomo. Así, por ejemplo,



son también apropiados los radicales siguientes: 2-pirrolidinoctilo, 3-pirrolidinopropilo, 2-piperidinoctilo, 3-piperidinopropilo, 2-morfolinoctilo, 3-morfolinoctilo, 2-(N-metilpiperacino)-etilo, 3-(N-metilpiperacino)-propilo.

5. Arilo significa de preferencia fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo. Como grupos aralquílicos son de citar, por ejemplo; bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo.

- Los grupos arílicos o bien aralquílicos pueden estar eventualmente substituídos. Como substituyentes pueden entrar en consideración: alquilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi inferior, metoxi y etoxi, metilendioxi, dialquilamino. Según ello, pueden presentarse como radicales arílicos o bien aralquílicos, los siguientes: o-tolilo, m-tolilo o p-tolilo,
15. 2,4-dimetilfenilo, o-etilfenilo, m-etilfenilo o p-etilfenilo, p-isopropilfenilo, 2-metil-5-isopropilfenilo, 2-flúorofenilo, m-flúorofenilo o p-flúorofenilo, o-clorofenilo, m-clorofenilo o p-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo,
20. 2,5-diclorofenilo, 1,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 3,5-diclorofenilo, 1,4,6-triclorofenilo, o-bromofenilo, m-bromofenilo, o p-bromofenilo, 2,4-dibromofenilo, o-hidroxifenilo, m-hidroxifenilo o p-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, o-metoxifenilo, m-metoxifenilo o p-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo,
25. o-etoxifenilo, m-etoxifenilo o p-etoxifenilo, 3-metoxi-4-



- hidroxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, o-dimetilaminofenilo, m-dimetilaminofenilo o p-dimetilaminofenilo, o-metilbencilo, m-metilbencilo o p-metilbencilo, o-flúorobencilo, m-flúorobencilo o p-flúorobencilo, o-clorobencilo, m-clorobencilo o p-clorobencilo, o-metoxibencilo, m-metoxibencilo o p-metoxibencilo.

- El radical Z significa OH, Cl, Br, J, OH esterificado, de preferencia formiloxi, acetoxi, metansulfoniloxi, bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi u OH esterificado, como metoxi o benciloxi.

Los compuestos de la fórmula I son obtenibles mediante tratamiento de los compuestos de las fórmulas II, III, IV o V con agentes ciclizantes, desdobladores de HZ.

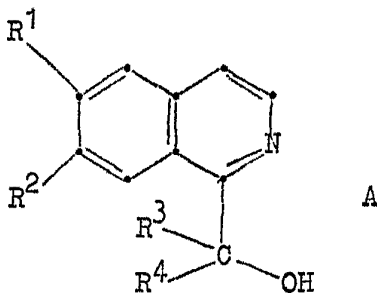
- Como compuestos de partida de las fórmulas II y III pueden entrar en consideración sobre todo las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas siguientes:
- la 1-hidroximetil-2-(2-hidroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-benzoiloximetil-2-(2-hidroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-hidroximetil-2-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-hidroxi-metil-2-(2-bromoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-benzoiloximetil-2-(2-bromoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-(p-toluensulfoniloximetil)-2-(2-hidroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-hidroxi-metil-2-(2-p-toluensulfoniloxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la 1-clorometil-2-(2-hidroetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, la



- 1-bromometil-2-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina,
la 1-[(2-hidroxietyl)-metil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina,
la 1-[(2-bromoetyl)-metil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina,
la 1-[(2-cloroetyl)-metil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina,
5. la 1-[(2-p-toluensulfoniloxyetyl)-metil]-1,2,3,4-tetrahydro-
-isoquinoleina, además los derivados de estos compuestos subs-
tituidos como se indica en las cadenas laterales y/o en posi-
ción 6 y/o en posición 7 del anillo de tetrahydroisoquino-
leina.
10. Como compuestos de las fórmulas IV y V pueden entrar
en consideración de preferencia: la 3-[(2-hidroxietyl)-
-fenil]-morfolina, la 3-[(2-cloroetyl)-fenil]-morfolina,
la 3-[(2-bromoetyl)-fenil]-morfolina, la 3-[(2-p-toluensul-
foniloxy)-fenil]-morfolina, la 4-(2-cloroetyl)-3-fenil-morfo-
15. lina, la 4-(2-bromoetyl)-3-fenil-morfolina, la 4-(2-hidroxi-
etyl)-3-fenil-morfolina, además los derivados de estos
compuestos substituidos como se indica en posición 2,
5 y/o 6 del anillo morfolínico y/o en posición meta y/o para
del anillo fenílico.
20. Los compuestos de la fórmula II a V son, o bien
conocidos, o bien son o pueden prepararse fácilmente de manera
similar a los compuestos conocidos. Por ejemplo, las
1-hidroximetil-isoquinoleinas de la fórmula A



5.



en la que R^1 a R^4 tienen la significación antes indicada,

10. se reducen catalíticamente para llegar a los compuestos 1,2,3,4-tetrahidro correspondientes y éstos se hacen reaccionar con óxido de etileno, 2-cloroctanol o 2-bromoctanol, para llegar a las 1-hidroximetil-2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas. Si se emplea, en lugar del óxido etilénico,
15. el óxido etilénico substituído se obtienen los dioles correspondientes de la fórmula II ($Y = Z = OH$). Son, por ejemplo, accesibles a partir de 1-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína: con óxido propilénico: la 1-hidroximetil-2- $\sqrt{2}$ -hidroxipropil-(1) $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína;
20. con óxido estirénico: la 1-hidroximetil-2-(2-hidroxietil-2-feniletal)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína;
- con epiclorhidrina: la 1-hidroximetil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-3-hidroxipropil-(1) $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína;
- con óxido 1,2-dimetil-etilénico: la 1-hidroximetil-2- $\sqrt{2}$ -
25. -hidroxibutil-(2) $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína;



con óxido 1,1-dimetiletilénico: la 1-hidroximetil-2- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-metilpropil-(1) $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína;
con óxido fenoximetiletilénico: la 1-hidroximetil-2- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-fenoxipropil-(1) $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína.

5. Las 1-hidroximetil-isoquinoleínas de la fórmula A antes indicada, son por su parte obtenibles mediante reacción de una 1-cian-2-benzoil-1,2-dihidro-isoquinoleína substituída eventualmente en posición 6 y/o 7 con fenil-litio y un compuesto carbonílico $R^3R^4C=O$, por ejemplo formaldehído, acetaldéhído, acetona, benzaldéhído, 3,4-dimetoxibenzaldéhído, 3,4-metilendioxibenzaldéhído, fenilacetaldéhído. La 1-benzoiloximetil-isoquinoleína obtenida de esta forma se saponifica alcalinamente a continuación para llegar al compuesto 1-hidroximetílico.
10. Los compuestos de la fórmula III son obtenibles, por ejemplo, mediante reacción del 1-hidroximetilisoquinoleína con 2-cloroctanol en presencia de bases fuertes (por ejemplo, alcoholatos alcalinometálicos) e hidrogenación subsiguiente del anillo heterocíclico. El alcohol originado puede transformarse en cloruro de tionilo en el clorocompuesto correspondiente, con tribromuro de fósforo en el bromocompuesto o con p-tolucensulfocloruro en el compuesto p-toluen sulfonilo.
15. Los compuestos de la fórmula IV son preparables mediante reducción de 3-(2-carboximetilfenil)-norfolinas y eventualmente reacción subsiguiente del compuesto 2-hidroxietí-
- 20.
- 25.



lico con, por ejemplo, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo o p-toluensulfocloruro. Además, es posible por ejemplo hacer reaccionar o-bromobenzaldehido sobre o-bromofenilglicina y 2-amino-2-(o-bromofenil)-etanol para llegar a la 3-(o-bromo-
5. fenil)-morfolina; finalmente, el grupo amino, por ejemplo mediante acetilación, se hace reaccionar con magnesio para llegar al compuesto de Grignard, que reacciona ulteriormente con óxido etilénico. Tras el desdoblamiento del grupo N-acético se obtiene la 3- \bar{o} -(2-hidroxi-etil)-fenil7-morfo-
10. lina.

Los compuestos de la fórmula V son, por ejemplo, obtenibles mediante reacción de 3-fenil-morfolinas con los derivados 1,2-dibromoetano o 1,2-dicloroetano. Las 3-fenilmorfolinas son obtenibles mediante reducción de fenilglicinas para
15. llegar a los 2-fenil-2-aminoetanoles, reacción subsiguiente con óxidos etilénicos y ciclización.

La ciclización de los compuestos II se efectúa según métodos que son ya conocidos para la preparación de éter cíclico del tipo de la morfolina. Los dioles de la fórmula II
20. (Y = Z = OH) pueden transformarse, de preferencia, mediante calentamiento con catalizadores ácidos, en los éteres cíclicos descritos. Como catalizadores se citan en primer lugar: ácido clorhídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso concentrado), ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico (concentra-
25. ción entre aproximadamente 50 y 98%), ácidos sulfónicos como

- el ácido p-toluensulfónico, intercambiador iónico ácido, ácidos Lewis como el cloruro de zinc, anhídridos de ácido como el anhídrido acético. Los citados ácidos pueden utilizarse en estado exento de agua o conteniendo agua. Eventualmente se utiliza un disolvente inerte adicional, como benceno, tolueno o xileno. Las temperaturas reaccionales de la ciclización del diol se hallan en la zona de aproximadamente 50 - 200°, según el agente de ciclización utilizado; los tiempos reaccionales se hallan entre aproximadamente 8 y 120 horas. Es en especial
5. ventajoso el cierre de anillo con ácido bromhídrico al 48% a unos 130°. En anillo norfolínico puede también cerrarse mediante calentamiento de una sal, por ejemplo del clorhidrato, de un diol II ($X = Y = OH$) a unos 200 - 210° o mediante deshidratación del diol libre en SiO_2/Al_2O_3 a unos 375-400°.
10. También es posible trabajar de manera que los dioles II ($Y = Z = OH$) no se aislen. Así, se puede partir de los compuestos de la fórmula II, en los que uno o los dos grupos Y y Z significan grupos hidroxí etericificados o esterificados, que se desdoblan o bien saponifican bajo la influencia
15. del medio ácido fuerte con formación del diol II ($Y = Z = OH$). Por ejemplo, los grupos Y y/o Z en estos compuestos de partida pueden significar: metoxi, fenoxi, naftoxi, benciloxi, acetoxi, benzoi-loxi.

- Los compuestos de partida de la fórmula II, en los
20. que uno de los grupos Y o Z significa OH libre, y el otro



cloro, bromo o yodo, se ciclizan convenientemente transformando el grupo OH en el alcoholato alcalino correspondiente; éste desdobla fácilmente haluro alcalino y así se forma el anillo morfolínico deseado.

5. Para la ciclización de los compuestos III o IV pueden entrar en consideración los métodos usuales de N-alquilación, como están descritos en la literatura. Los materiales de partida pueden calentarse en presencia de un disolvente inerte, como benceno, tolueno, xileno, cetonas como acetona o butanona,
10. alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, tetrahidrofurano o dioxano, eventualmente también en mezcla de estos disolventes entre sí y/o bajo adición de agua. Es favorable la adición de un agente ligador de ácido, por ejemplo de un hidróxido, carbonato, bicarbonato u otra sal de un ácido débil de los
15. metales alcalino o alcalinotérreos, de preferencia de sodio potasio o calcio, o de una base orgánica como trietilamina, dimetilaminilina, piridina o quinolcina. También es posible trabajar con ausencia de disolvente, calentando los materiales de partida en tubo cerrado o en autoclave. La temperatura
20. reaccional se halla, según las condiciones utilizadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura reaccional entre 0 y 200°, usualmente de 100 a 130°. Si se trabaja sin disolvente a unos 120°, la reacción finaliza aproximadamente en el término de media hora a dos horas. Al utilizar disolventes
25. es en general necesario para alcanzar un buen rendimiento,



calentar durante 12 a 24 horas. Cuando es Z = halógeno, se cicliza ventajosamente en presencia de bases, como hidróxido sódico o potásico, hidruro sódico, amina sódica, metilato sódico, tercibutilato potásico. Se trabaja convenientemente

5. en disolventes como agua, benceno, cloruro de metileno, alcoholes. La reacción transcurre más rápidamente a temperaturas ligeramente elevadas (hasta 100°).

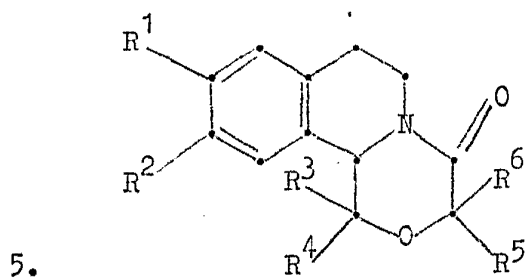
Los compuestos de la fórmula V se ciclizan según los métodos de la alquilación Friedel-Crafts, para lo cual se

10. utiliza como catalizador de preferencia cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, tetracloruro de estaño, o cloruro de zinc. La ciclización se efectúa en general en disolventes, para lo cual también se puede utilizar, sin embargo, un exceso de un agente de ci-

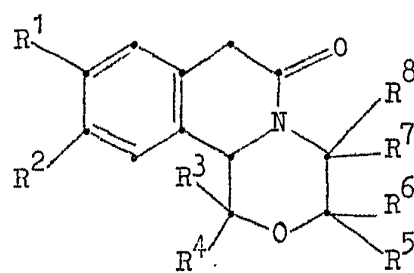
15. clización líquido como disolvente. Son, por ejemplo, disolventes apropiados el sulfuro de carbono y el nitrobenzono.

Los compuestos de la fórmula I son, además, obtenibles mediante reducción de compuestos basados en la fórmula I, que contienen en los anillos heterocíclicos uno o varios

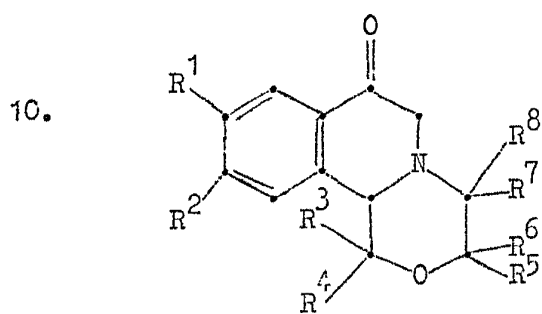
20. grupos reducibles y/o uno o varios enlaces dobles. De preferencia, los compuestos I son obtenibles mediante reducción de compuestos de las fórmulas VI a XI siguientes:



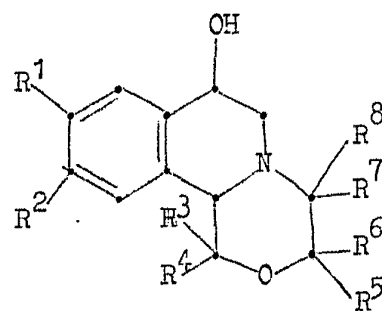
VI



VII

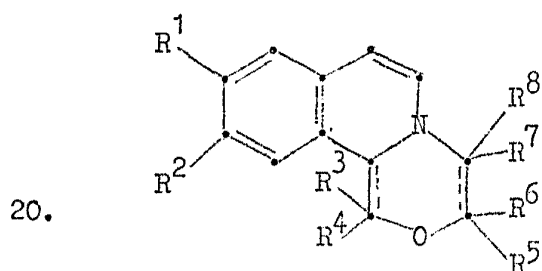


VIII

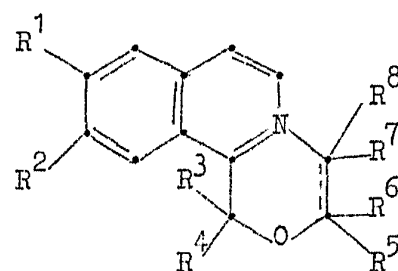


IX

15.



X



XI



Los compuestos de las fórmulas X y XI pueden poseer, en las posiciones señaladas con puntos, uno o varios enlaces dobles adicionales. A ⁽⁻⁾ significa un anión de un ácido fuerte, de preferencia cloruro, bromuro, perclorato, sulfato o fosfato.

5. Los compuestos de la fórmula VI son obtenibles, por ejemplo, mediante reacción de 1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleinas con haluros de ácido alfa-halogenados, como el cloruro cloroacético, y ciclización subsiguiente con bases, por ejemplo tercibutilato potásico.
10. Los compuestos VII pueden prepararse mediante ciclización de 3-(2-carboximetilfenil)-morfolinas o mediante reacción de 3-fenilmorfolinas con cloruro cloroacético y cierre de anillo con catalizadores Friedel-Crafts; los compuestos VIII, mediante ciclización de 4-carboximetil-3-fenil-morfolinas. Los compuestos
15. IX son obtenibles mediante reducción parcial (por ejemplo, con hidruro de sodio y boro) de los compuestos VIII. Los compuestos X son accesibles, por ejemplo, mediante desdoblamiento de agua a partir de los compuestos IX, por ejemplo sobre los p-toluenosulfonatos de IX o mediante reacción con cloruro de tionilo y tratamiento subsiguiente con bases. Los compuestos
20. XI son preparables mediante ciclización de 4-(2-feniletil)-morfolinas-(3) con pentacloruro de fósforo u oxidloruro de fósforo o una mezcla de ambos en disolventes como cloroformo, benceno, tolueno o xileno, a temperaturas desde aproximadamente 0 a 140° .
- 25.



La reducción de los compuestos con la estructura de base de la fórmula I, que contiene en los anillos heterocíclicos uno o varios grupos reducibles y/o uno o varios enlaces dobles, de preferencia la reducción de los compuestos de las fórmulas VI a XI se efectúa según métodos ya conocidos en la literatura. Según la constitución del compuesto presente, se elige en cada caso unitario el agente de reducción más apropiado.

Las lactamas de los tipos VI o VII pueden reducirse bien, por ejemplo, con hidruros metálicos complejos, como hidruro de litio y aluminio. Además, se trabaja en éter, tetrahidrofurano, dioxano, di-n-butiléter o mezclas de estos disolventes. La reducción se realiza a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado, y finaliza en general después de 1 a 48 horas. La elaboración se efectúa, por ejemplo, mediante descomposición del hidruro excedente con acetato etílico, un alcohol inferior, agua o una solución salina acuosa. Otra posibilidad para reducir los compuestos de los tipos VI o VII consiste en que se transforman, en primer lugar con pentasulfuro difosfórico en las tiolactamas correspondientes, que a continuación se hidrogenan en presencia de níquel Raney para llegar a los compuestos I. Los compuestos VI, VII, VIII y IX pueden, además, transformarse con pentacloruro de fósforo en los compuestos de cloro correspondientes a continuación se hidrogen-



nan catalíticamente.

Los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X u XI se reducen de preferencia mediante hidrogenación catalítica.

Como catalizadores para tales hidrogenaciones son

5. apropiados, por ejemplo, los catalizadores de metales nobles, de níquel o de cobalto. Los catalizadores de metales nobles pueden presentar como soporte (por ejemplo, paladio sobre carbono, carbonato cálcico o carbonato de estroncio), como oxycatalizadores (por ejemplo, óxido de platino, de paladio
10. o de rutenio) o como catalizadores metálicos finamente divididos (por ejemplo, negro de platino). Los catalizadores de níquel y de cobalto se utilizan convenientemente como metales Raney, así como también níquel sobre tierra de diatomáceas o piedra pómez como soporte. La hidrogenación puede efectuarse
15. a temperatura ambiente y presión normal, o también a temperatura elevada y/o presión elevada. De preferencia, se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperatura entre -80 y +150°. Convenientemente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente como agua, metanol, etanol, isopropanol,
20. tercibutanol, acetato etílico, tetrahidrofurano, dioxano o ácido acético. También pueden utilizarse mezclas de estos disolventes. En presencia de aninas (por ejemplo VIII, IX o X) pueden utilizarse las bases libres o las sales correspondientes, por ejemplo los clorhidratos. Las condiciones de la
25. hidrogenación deben naturalmente elegirse de modo que otros



grupos reducibles eventualmente existentes en la molécula, así como el anillo bencénico, no sean es especial atacados, para lo cual no existe ninguna dificultad.

- Las cetonas del tipo VIII pueden además reducirse según Clemmensen o Wolff-Kishner, para lo cual se trabaja de acuerdo con los métodos descritos en la literatura.
- 5.

- Las sales cuaternarias del tipo XI también pueden reducirse con hidruro de litio y aluminio bajo las condiciones arriba indicadas, o de una vez con hidruro de sodio y boro en metanol, etanol; eventualmente también en presencia de agua. El tiempo reaccional se halla entre aproximadamente 1/2 a 24, de preferencia de 1 a 2 horas; las temperaturas reaccionales se hallan en general entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
- 10.

- Los productos obtenidos de la fórmula I, según uno de los métodos precitados, se aíslan, por ejemplo, mediante extracción de las mezclas reaccionales y se purifican mediante destilación o cristalización de las bases o cristalización de sus sales, particularmente de los clorhidratos. También son utilizables métodos cromatográficos para aislar y purificar.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula I se pueden transformar con un ácido en la sal de adición de ácido correspondiente. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos que suministran sales tolerables fisiológicamente. Así,
- 25.



- pueden utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos mono o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aronáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, ácido acético, ácido
5. propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pinélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico,
10. ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalin-monosulfónico y naftalin-disulfónico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, hidrácidos como ácido clorhídrico
15. o ácido bromhídrico, o ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico.

- Los compuestos de la fórmula I pueden además, transformarse en sus sales de anonio cuaternarias tolerables fisiológicamente mediante tratamiento con agentes de alqui-
20. lación, como cloruro metílico, bromuro metílico o yoduro metílico, sulfato dimetílico, cloruro etílico, bromuro etílico o yoduro etílico u otros haluros alquílicos o sulfatos alquílicos.

- Las bases libres de la fórmula I pueden, en caso
25. deseado, obtenerse de sus sales mediante tratamiento con



bases fuertes, como hidróxido o carbonato sódico o potásico,

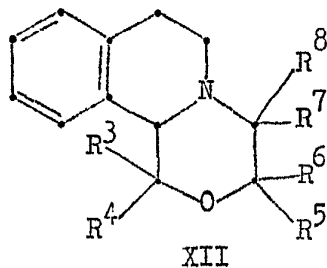
En el caso de que se originen racematos según el procedimiento de la presente invención, éstos pueden, si se desea, descomponerse en las antípodas ópticamente activas

5. según métodos ya indicados en la literatura. De preferencia se efectúa un desdoblamiento óptico tal, al hacer reaccionar racematos básicos con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, las sales diastereoisómeras así obtenidas se separan mediante cristalización fraccionada o en otra
10. forma descrita ya en la literatura, y a continuación se las libera de las bases ópticamente activas.

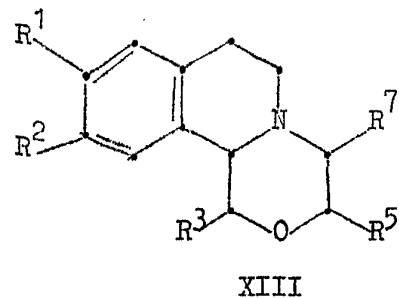
- Además, es posible obtener compuestos ópticamente activos de la fórmula I haciendo reaccionar compuestos de partida ópticamente activos apropiados en la forma según la
15. invención.

De preferencia, se pueden obtener, según la invención, compuestos de las fórmulas siguientes, así como sus sales de adición de ácido y sales de amonio cuaternarias:

20.

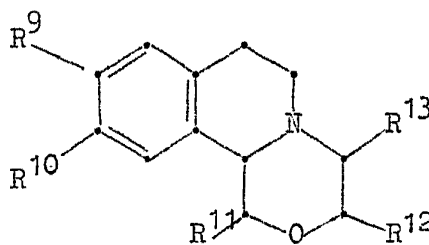


25.





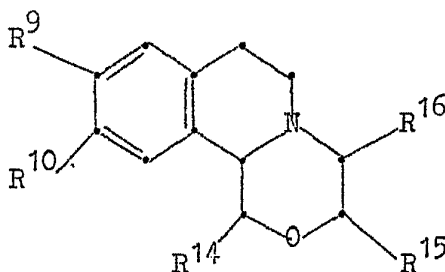
5.



XIV

- en las que R^9 y R^{10} significan H, metilo, metoxi, etoxi,
o juntos, metilendioxi,
10. R^{11} a R^{13} significan H, alquilo, hidroxialquilo, ariloxial-
alquilo, cloroalquilo, aminoalquilo, monoalquilamino-
alquilo o dialquilaminoalquilo con, en cada caso,
hasta 10 átomos de carbono, o arilo o aralquilo
15. con, en cada caso, en total hasta 10 átomos de
carbono, substituídos eventualmente una o varias
veces mediante alquilo, F, Cl, Br^H , OH, alcoxi,
metilendioxi o dialquilamino;

20.



XV

25.



en la que

R¹⁴ significa H, CH₃ o fenilo substituído eventualmente una o varias veces mediante alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o metilendioxi,

5.

R¹⁵ significa H, CH₃, CH₂Cl, C₆H₅ o CH₂OC₆H₅, y

R¹⁶ significa H o CH₃.

- Los nuevos compuestos pueden emplearse en mezcla con vehículos usuales para medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o tópica, y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, vaselina, colestérina, etc. Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica pueden además utilizarse tabletas o grageas; para la aplicación tópica, pomadas o cremas que, eventualmente, se esterilizan o se tratan con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilización o humectantes, o bien sales para influir en la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Las sustancias según la invención se aplican, de



preferencia, en una dosificación de 1 a 200 ng por unidad de dosificación. En la administración oral pueden entrar en consideración en primer lugar los alcances de 10 - 200 ng, y en la administración parentérica los alcances de 1 - 20 ng.

5.

E J E M P L O 1.

18,5 g de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-4-oxo-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto se
10. adicionan, a gotas, a una suspensión de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. La mezcla se hierve durante la noche, se enfría a continuación, se descompone en forma de gotas con agua, se filtra y el filtrado se concentra. Se fija el residuo en acetona y se trata
15. con una solución de ácido clorhídrico en éter, con lo que se obtienen 20 g de clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 288-290°. La sustancia puede recristalizarse en metanol. Metoyoduro: punto de fusión 242-243°.

20. El material de partida puede obtenerse como sigue:

11,2 g de clorhidrato de 1-hidroximetil-isoquinoleina se hidrogenan en 400 cc de metanol en presencia de 25 g de óxido de platino. Se succiona el catalizador, el filtrado se concentra en vacío y el residuo se fija en acetona. Se
25. obtienen 10,5 g de clorhidrato de 1-hidroximetil-1,2,3,4-



-tetrahidro-isoquinoleina, de punto de fusión 196° (en metanol).

- 19,2 g de la base libre obtenida en forma usual a partir del clorhidrato, se tratan, en forma de gotas, con 250 cc de cloruro metilénico, entre 5 a 8°, con una solución de 14,1 g de cloruro cloroacético en 25 cc de cloruro metilénico.
5. Después de 1/2 hora de agitación se adicionan 180 cc de solución de bicarbonato potásico al 10%; tras otra hora de agitación, se separa la fase orgánica, se seca y concentra. El residuo se disuelve en 40 cc de tercibutanol y se trata con
10. una solución de 5,8 g de potasio en 200 cc de tercibutanol. Después de reposar durante la noche, se concentra y se elabora en la forma usual con agua y cloroformo. La 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-4-oxo-1,4-oxacina[3,4-a]isoquinoleina obtenida cristaliza tras adición de éter. Se obtienen 18,5 g de
15. punto de fusión 86-88°.

E J E M P L O 2.

- 5 g de 1-hidroximetil-2-(2-hidroxi-etil-1,2,3,4-
20. -tetrahidro-isoquinoleina se calientan, durante la noche, a 130°, en 50 cc de ácido bromhídrico al 48%. Al enfriar se obtienen 5,5 g de bromhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacina[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 290-292° (en metanol).
25. El material de partida se obtiene mediante reacción



de 10 g de 1-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina con 5 g de óxido etilénico en 30 cc de benceno y 5 cc de etanol (reposo durante la noche). Clorhidrato: (punto de fusión 128-130°, en etanol/acetona).

5.

EJEMPLO 3.

26,5 g de N-honoveratrilmorfolina-(2) se hierven, durante 3 horas, con 20 cc de oxicloriguro de fósforo en 50 cc de tolueno. Se destila el disolvente en vacío, se lava el residuo con tolueno, se disuelve en ácido clorhídrico diluido y se lava varias veces con benceno. La solución ácida se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con benceno. Tras evaporación del benceno se fija el residuo en etanol y se transforma con solución clorhídrica mterica en el clorhidrato. Se obtiene 23 g de cloriguro de 9,10-dinetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1H-oxacino[3,4-a]isoquinoleina. La sal cuaternaria se fija en etanol y se reduce con 5 g de hidrulo de sodio y boro. Se alcaliniza con lejía de sosa, se sacude con benceno y se cronatografía con benceno en óxido de aluminio, con lo que se obtiene la 9,10-dinetoxi-1,3,4,6,7,11b-hoxahidro-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 118-120°. Clorhidrato: punto de fusión 246°.

El producto de partida se obtiene mediante reacción de honoveratrilaamina con 2-clorooctanol en tolueno hiriente



- (5 horas) para llegar a la N-2-hidroxiethyl-homoveratrilamina (punto de ebullición, 152-154°/0,005 mm). Reacción de la misma con cloruro cloroacético en diclorometano bajo enfriamiento con hielo, para llegar a la N-cloroacetyl-N-(2-hidroxiethyl)-
5. -homoveratrilamina (punto de fusión, 90-92°, en acetato etílico, éter) y ciclización con solución de metilato sódico etanólica, a temperatura ambiente (reposo durante la noche). La N-homoveratrilamorfolinona-(2) hierve a 171-173°/0,01 mm, y funde a 63-65° (en éter).

10.

E J E M P L O 4.

- 8,1 g de 1-hidroxiethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina se disuelven en 25 cc de benceno y 5 cc de etanol, se tratan
15. con 7,0 g de óxido de estireno y se hierve durante 10 horas, Se evapora luego el disolvente, se fija el residuo en ácido clorhídrico diluido y se sacude con cloruro metilénico. La fase ácida se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con cloruro de metileno. El cloruro metilénico se evapora y el
20. residuo se calienta, durante 2 días, a 130°, con 40 cc de ácido bromhídrico al 48%. Al enfriar se separa por cristalización el bromhidrato de la 3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina. Se transforma, mediante
25. tratamiento con lejía de sosa diluida y éter, en la base, que se transforma con ácido clorhídrico etérico en el clorhidrato (punto de fusión 228-230°).



E J E M P L O 5.

- 3,8 g de 1-fenilhidroxinetil-2-(2-hidroxietyl)-
-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina se calientan a 130°, durante
5. 12 horas, con 60 cc de ácido bromhídrico al 48%. El ácido bromhídrico excedente se destila en vacío. Se alcaliniza el residuo y se sacude con cloruro metilénico. Tras evaporado, se obtiene en acetona/éter de petróleo la 1-fenil-1,3,4,6,7,11b-
10. -hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 98-100°. Clorhidrato: punto de fusión 228-229°.

Preparación del material de partida:

- 8,8 g de 1-fenilhidroxinetil-isoquinoleina se
15. hidrogenan en 200 cc de metanol con 1 g de óxido de platino. Tras filtración, concentración de la solución y tratamiento con ácido clorhídrico etérico, se obtiene el clorhidrato de 1-fenilhidroxinetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina, de punto de fusión 202° (en etanol/éter).
20. 4,7 g de 1-fenilhidroxinetil-1,2,3,4-tetrahidro-
-isoquinoleina se dejan reposar durante 12 horas, a temperatura ambiente, en 30 cc de etanol con 2 cc de ácido etilénico. Se evapora el disolvente y el residuo en acetona con ácido clorhídrico etérico se transforma en el clorhidrato de
25. 1-fenil-hidroxinetil-2-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahidro-



-isoquinoleína. Punto de fusión, 192° (en etanol/éter).

E J E M P L O 6.

5. 2,2 g de 1-difenilhidroximetil-2-(2-hidroxi-etil)-
-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleína se calientan a 130°, durante
12 horas, en 20 cc de ácido bromhídrico al 48%. Tras concen-
trado en vacío se alcaliniza, se sacude con cloruro metilénico,
se concentra y se transforma con ácido clorhídrico en
10. etanol/éter, en el clorhidrato de 1,1-difenil-1,3,4,6,7,11b-
-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleína. Punto de fusión
215°.

Preparación del material de partida:

15. 78 g de 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidroisoquinoleína
se disuelven en una mezcla de 580 cc de éter y 289 cc de
dioxano y se trata a 0° con una solución de fenil-litio (a par-
tir de 16,5 g de litio, 207 g de bromobenceno y 1000 cc de
éter). Se agita luego durante 12 horas a temperatura ambiente,
20. se descompone con alcohol, se diluye con agua y se sacude la con
éter. La capa etérea se evapora, con lo que cristaliza la
1-difenilhidroximetil-isoquinoleína. Punto de fusión, 144°
(en etanol).

- La hidrogenación del producto en óxido de platino
25. en metanol conduce a la 1-difenilhidroximetil-1,2,3,4-tetrahi-



1965

- dro-isoquinoleina (clorhidrato, punto de fusión 259-260°, en etanol), que se transforma en la base libre y con óxido de etileno con etanol (48 horas, a temperatura ambiente) se transforma en la 1-difenilhidroximetil-2-(2-hidroxi-1-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina (punto de fusión, 155-156°, en etanol).

EJEMPLO 7.

10. 16 g de 1-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina se calientan a 80°, en autoclave, durante 10 horas, en 50 cc de benceno y 20 cc de etanol con 7 g de óxido propilénico. Se evapora luego el disolvente, el residuo que no cristaliza se disuelve en 100 cc de ácido bromhídrico al 48% y se calienta durante 10 horas a 130°. La mezcla se enfría, se alcaliniza y se agota con éter. La solución acuosa se evapora, se fija el residuo en acetona y precipita con ácido clorhídrico. Se obtiene el clorhidrato de 3-metil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 269-270°.
20. Rendimiento: 3 g.

EJEMPLO 8.

- 8,3 g de 1-hidroximetil-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina se calientan durante 12 horas,



- a 130°, en 100 cc de ácido bromhídrico al 48%. Tras el enfriado se alcaliniza, se agota con éter y el producto se cromatografía en gel silíceo con cloroformo. La base se transforma con ácido clorhídrico en el clorhidrato de 3,3-dimetil-
5. -1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleína.
Rendimiento: 2,2 g; punto de fusión, 273-274° (en etanol/éter).

Preparación del material de partida:

- 32,6 g de 1-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolcina se secan durante 10 horas en 200 cc de benceno con 21,6 g de 1-cloro-2-metil-propanol-(2) y con una solución de 8 g de potasio en 100 cc de etanol. Tras la elaboración se cromatografía el producto bruto en gel silíceo con cloroformo/metanol 9:1; clorhidrato, punto de fusión 114-116°.
- 15.

E J E M P L O 9.

- 1 g de 1-hidroximetil-2-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (obtenida a partir de 1-hidroximetil-
20. -1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 1-cloro-2-bromoetano) se hierve durante 3 horas en una solución de 0,4 g de potasio en 50 cc de tercibutanol. Se concentra, se adiciona agua, se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico, y precipita la 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleína
25. como clorhidrato, punto de fusión 288-290°.



EJEMPLO 10.

225 mg de 1-(2-cloroctoximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinoleina (preparada mediante reacción de 1-hidroximetil-
5. -isoquinoleina con 2-cloroctanol, hidrogenación en óxido de platino y reacción con cloruro de tionilo) se hacen reaccionar y se elabora análogamente al Ejemplo 9, con una solución de 0,1 g de potasio en 15 cc de tercibutanol. Se obtienen el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]iso-
10. quinoleina, de punto de fusión 288-290°.

EJEMPLO 11.

225 mg de 3-[6-(2-cloroctil)-fenil]norfolina (prepa-
15. rable mediante reacción de 3-[6-(2-hidroxi)ctil]-fenil]norfo-
lina con cloruro de tionilo) se hacen reaccionar y se elabora análogamente al Ejemplo 9, con una solución de 0,1 g de potasio en 15 cc de tercibutanol. Se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de
20. punto de fusión 288-290°.



E J E M P L O 12.

- 270 mg de 3-fonil-4-(2-bronoetil)-norfolina se disuelven, bajo enfriamiento, con 300 mg de cloruro aluminico
5. en 10 cc de nitrobencono y se agita durante 10 horas, a temperatura ambiente. A continuacion se calienta durante 2 horas en baño de vapor, se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico concentrado e hielo y se elabora, con lo que se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]iso-
10. quinoleina. Punto de fusión, 288-290°.

E J E M P L O 13.

- De manera similar al Ejemplo 1, se hace reaccionar
15. 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-6-oxo-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina (obtenible mediante tratamiento de 3-(o-carboxinetilfenil)-morfolina con cloruro de tionilo y a continuacion con trietilamina) con hidruro de litio y aluminio, para llegar al clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]iso-
20. quinoleina. Punto de fusión, 288-290°.

E J E M P L O 14.

- Una mezcla de 1 g de zinc analgamado, 2 cc de agua,
25. 5 cc de ácido clorhídrico concentrado y 500 mg de 1,3,4,6,7,11b-



-hexahidro-7-oxo-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina (obtenible mediante reacción de 3-fenil-4-carboximetil-morfolina con cloruro de aluminio) se hierve durante 10 horas, y a la que, tras un tiempo reaccional de 3, 6 y 8 horas, se adicionan cada

5. vez 2 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se enfria, se filtra, el filtrado se alcaliniza y se elabora. Se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 288-290°.

10. EJEMPLO 15.

- 100 mg de clorhidrato de 7-hidroxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-b]isoquinoleina (obtenible mediante reducción del compuesto 7-oxo correspondiente con hidruro de sodio y boro) se sacuden en 10 cc de etanol en 50 mg de paladio-carbono al 5%, a temperatura ambiente y presión normal con hidrógeno. Se filtra, se elabora y se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina, de punto de fusión 288-290°.

20.

EJEMPLO 16.

- Una solución etérea de 1,3,4,6,7,11b-tetrahidro-1,4-oxacino[3,4-b]isoquinoleina (obtenida mediante transformación de 7-hidroxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-b]isoquino-

25.



leina on el p-toluensulfonato, a continuación tratamiento con tereibutilato potásico y elaboración) se hidrogena y elabora análogamente al Ejemplo 15 on paladio-carbono al 5%. Se obtiene el clorhidrato de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]iso-5. quinoleina, de punto de fusión 288-290°.

EJEMPLO 17.

- De manera similar al Ejemplo 2, se obtienen, mediante
10. reacción de las 1-hidroximetil-2-(2-hidroxiethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleinas substituídas correspondientes con ácido bromhídrido, las 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleinas siguientes:
 - la 1-metil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina,
 - 15. la 4-metil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina,
 - la 1,1-dimetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina,
 - 20. la 1,3-dimetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina,
 - la 1,1,3,3-tetrametil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleinas,
 - la 3,3,4,4-tetrametil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleina.
 - 25. -a]isoquinoleina.



- la 1,1,3,3,4,4-hexametil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-
-oxacino/3,4-a/isoquinoleina,
- la 1,3-difenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
5. la 1,3-difenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
- la 3,3-difenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
- la 1-(3,4-metilendioxifenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-
10. -oxacino/3,4-a/isoquinoleinas,
- la 1-(3,4-dimetoxifenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxaci-
no/3,4-a/isoquinoleina,
- la 3-(3,4-metilendioxifenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-
-oxacino/3,4-a/isoquinoleina.
15. la 1-(p-dimetilaminofenil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-
-oxacino/3,4-a/isoquinoleina,
- la 1-naftil-(1)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
- la 3-naftil-(1)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
20. quinoleina,
- la 1-(2-feniletil)-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
- la 3-clorometil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-
quinoleina,
25. la 3-hidroximetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino/3,4-a/iso-



- quinoleina,
la 1-metil-3-fenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-a $\overline{}$ iso-
quinoleina,
la 1-fenil-3-metil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-a $\overline{}$ iso-
5. quinoleina,
la 1-fenil-3,3-dimetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-
-a $\overline{}$ isoquinoleina,
la 1-metil-3,3-difenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-
-a $\overline{}$ isoquinoleina,
10. la 3-p-dimetilaninofenil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-
-oxacino \sphericalangle 3,4-a $\overline{}$ isoquinoleina.
la 9,10-dimetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-a $\overline{}$ iso-
quinoleina,
la 1,9,10-trimetil-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-a $\overline{}$ iso-
15. quinoleina, y
la 9,10-metilendioxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino \sphericalangle 3,4-
-a $\overline{}$ isoquinoleina.

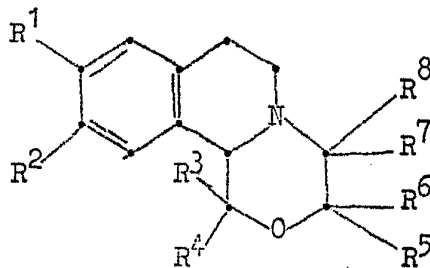


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana núm. M 66 370 IVd/12p, depositada el 19 de Agosto de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinoleinas de la fórmula I,

10.



15.

I

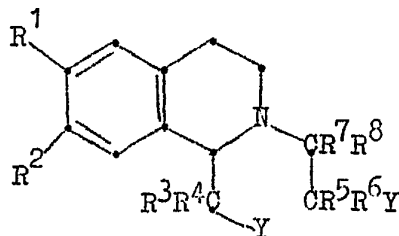
en la que

R¹ y R² significan H, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, metoxi, etoxi, Cl, Br o, juntos, metilendioxi, y



- R^3 a R^8 significan H, alquilo, con en total de 1 a 10 átomos de carbono substituído eventualmente mediante Cl, Br, OH, alcoxi, ariloxi, amino o amino alquilado, arilo con en total de 6 a 10 átomos de carbono substituído eventualmente mediante alquilo, F, Cl, Br, OH, alcoxi, metilendioxi o dialquilamino, o aralquilo con en total de 7 a 10 átomos de carbono substituído eventualmente mediante alquilo, F, Cl, Br, OH, alcoxi, metilendioxi o dialquilamino,
- 5.
10. asi como sus sales de adición de ácido y sales de anonio cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II

15.



II

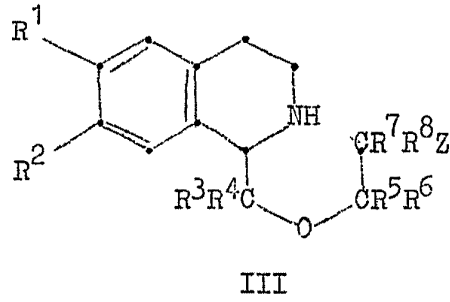
20.

en la que uno de los radicales Y significa un grupo OH libre, el otro significa Z y Z significa un grupo OH eventualmente eterificado o esterificado, Cl, Br o J,

25. un compuesto de la fórmula III

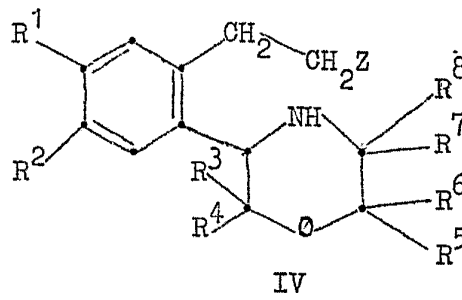


5.



un compuesto de la fórmula IV

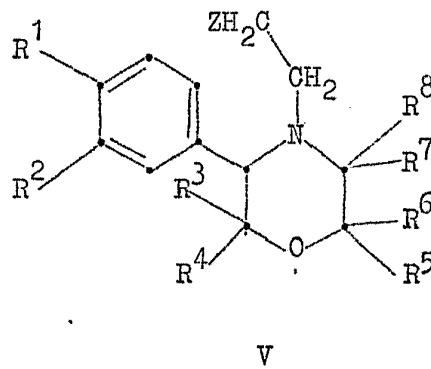
10.



15.

o un compuesto de la fórmula V

20.





- se trata con agentes ciclizantes, que desdoblan HZ,
o porque un compuesto con la estructura de base de la fórmula I, que contiene en los anillos heterocíclicos uno o varios grupos reducibles, de preferencia un grupo carbonílico en
5. posición 4, 6 o 7, o un grupo hidroxil en posición 7 y/o uno o varios enlaces dobles, de preferencia en posición 6,7 y, en forma eventual, adicionalmente en posición 11b,1 y/o en posición 3,4 o en posición 5,11b y, eventualmente, adicionalmente en posición 3,4 y/o 6,7, y que en presencia de un enlace doble
 10. en posición 5,11b se presenta en forma de una sal cuaternaria correspondiente, se trata con agentes reductores, y
- porque un compuesto de la fórmula I se transforma eventualmente, mediante tratamiento con un ácido, en una sal de adición
15. de ácido tolerable fisiológicamente o mediante tratamiento con un agente de alquilación en una sal de amonio cuaternaria tolerable fisiológicamente,
- o porque una base de la fórmula I se libera eventualmente
20. a partir de una sal de adición de ácido.

2. Procedimiento para la preparación de 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-1,4-oxacino[3,4-a]isoquinolinas.



Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 42 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 18 AGO. 1966

P. a.

JAME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ