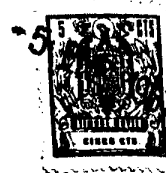


35330



Case 67.937

335330

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

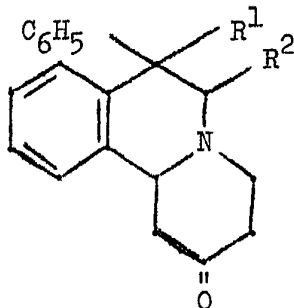
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-OXO-7-FENIL-1,2,3,4,6,7-HEXAHIDRO-11bH-BENZO[a]QUINOLICINAS", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que las 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicinas de la fórmula I

5.



I

10. donde

POOR  
QUALITY



335330

$R^1$  y  $R^2$  significan H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

mientras que

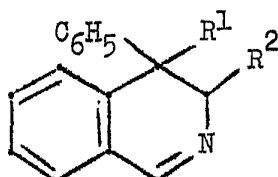
los anillos bencénicos pueden estar sustituidos una o más veces por F, Cl, Br, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y / o alcóxido con 1 a 3 átomos de carbono, o por metilendioxido,

así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Al mismo tiempo que presentan buena compatibilidad, se distinguen por una acción notable sobre el sistema nervioso central, que las convierte en valiosos agentes depresivos y timoanalépticos. Además, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como productos intermedios para la síntesis de otros compuestos valiosos.

Objeto de este invento es un procedimiento para la preparación de 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolinas de la fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, que se caracteriza por hacerse reaccionar una 3,4-dihidroquinolina de la fórmula II



335330



II

5.

donde

los anillos bencénicos pueden estar substituidos de la manera que se ha indicado,

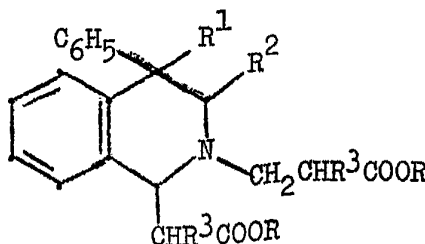
10.

o respectivamente una sal de un compuesto de tal índole, con metilvinilcetona o con una base Mannich de la acetona (o, respectivamente, una sal, de preferencia cuaternaria, de una base Mannich de esta índole);

o bien

15.

por someterse un éster de la fórmula III



III

20.

donde

R significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono;

R<sup>3</sup> significa H o COOR; y

25.

los anillos bencénicos pueden estar substituidos de la manera que ya se ha indicado,



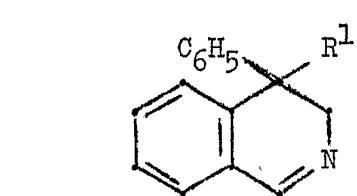
335330

- a una condensación estérea intramolecular en un disolvente inerte, en presencia de un agente de ciclización, de preferencia alcalino, y a continuación saponificarse y descarboxilarse el cetoéster obtenido; y eventualmente por
5. convertirse el compuesto obtenido, mediante tratamiento con ácidos, en sales de adición de ácido fisiológicamente inocuas o, mediante tratamiento con agentes de alquilación que contengan 1 a 8 átomos de carbono, en sales amónicas cuaternarias fisiológicamente inocuas, o respectivamente
10. ponerse en libertad una base de la fórmula I a partir de su sal de adición de ácido.

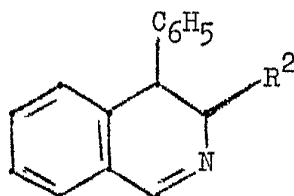
- En las fórmulas que anteceden, alquilo significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario; y alcoxilo significa metoxilo, etoxilo, propoxilo o isopropoxilo.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula I se obtienen preferentemente por reacción de una 3,4-dihidro-isoquinolina de la fórmula II (o respectivamente de una sal de un compuesto de esta índole) con metilvinilcetona o una base Mannich de la acetona (o, respectivamente, una sal, de preferencia cuaternaria, de una base Mannich de esta índole).
- 20.

Las 3,4-dihidro-isoquinolinas preferidas son las de las fórmulas generales II a a II l:



II a

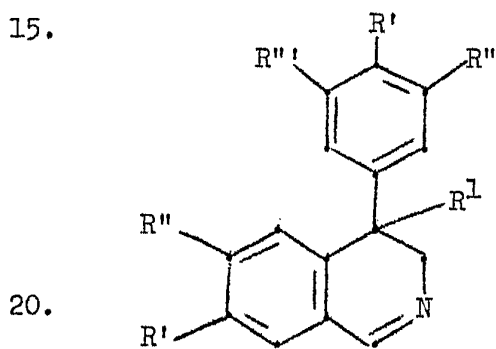


II b

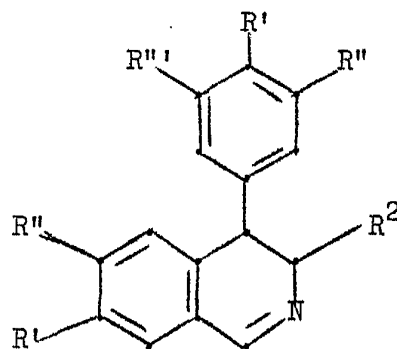


II c

donde los anillos bencénicos pueden estar substituidos de la manera que se ha indicado;



II d

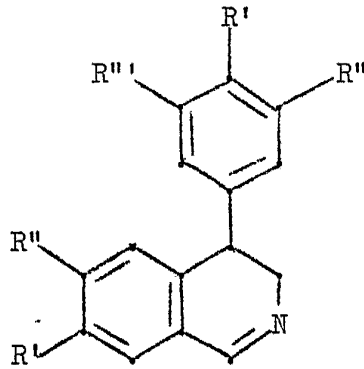


II e



335330

5.



II f

10. donde

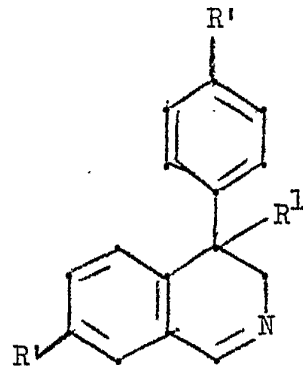
R', R'' y R''' pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo con 1 a 3 átomos de carbono;

15.

y además

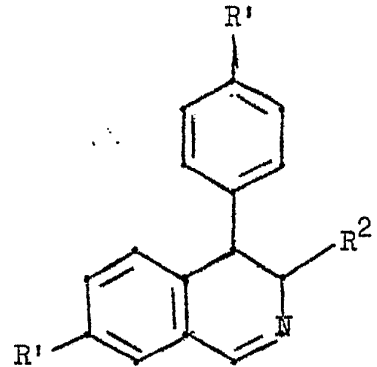
R' y R'', juntos, pueden significar también metilendioxi-

20.



II g

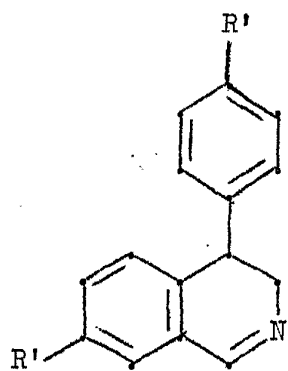
25.



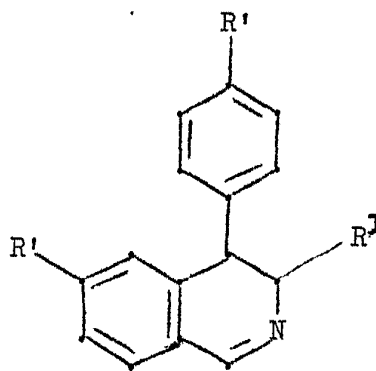
II h



5.

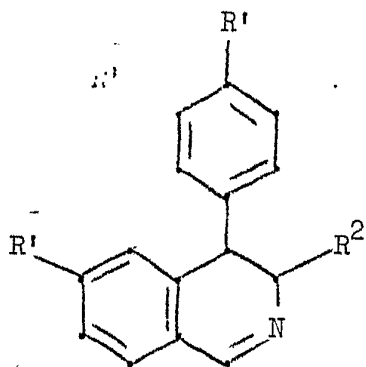


II i

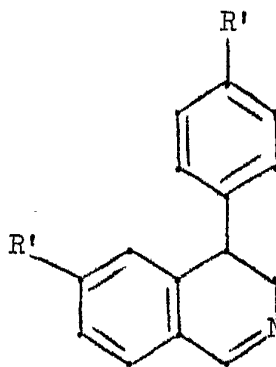


II j

10.



II k



II l

20.

En detalle cabe citar como materias de partida, junto a la 4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina insustituída, las siguientes 3,4-dihidro-isoquinolinas:

25.

- la 3-metil-4-fenil-
- la 3-n-propil-4-fenil-
- la 4-metil-4-fenil-



335330

- la 4-n-butil-4-fenil-
- la 4-p-tolil-7-metil-
- la 4-(p-isopropilfenil)-7-isopropil-
- la 4-(p-metoxifenil)-6-metoxi-
- 5. la 4-(p-fluorofenil)-7-fluoro-
- la 4-(p-clorofenil)-6-cloro-
- la 4-(p-clorofenil)-7-cloro-
- la 4-(p-bromofenil)-7-bromo-
- la 4-fenil-6,7-metilendioxi-
- 10. la 4-fenil-6-metoxi-
- la 4-p-tolil-6,7-dimetoxi-
- la 4-(3,4-dimetilfenil)-6,7-dimetil
- la 4-(3,4-metilendioxifenil)-6,7-metilendioxi-
- y la 4-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxi-
- 3,4-dihidroisoquinolina.

15. En calidad de bases Mannich de la acetona entran preferentemente en consideración:

- la 1-dimetilaminobutanona-3
- la 1-dietilaminobutanona-3
- 20. la 1-piperidino-butanona-3
- la 1-morfolino-butanona-3
- y la 1-pirrolidino-butanona-3.

25. Sales cuaternarias típicas de estas bases Mannich son sobre todo los metobromuros y los metoyoduros. La reacción del compuesto II con metilvinil\*



335330

- cetona se efectúa preferentemente por calentamiento durante 1 a 2 horas, aproximadamente, del clorhidrato de II, sin presencia de disolvente, a unos 100°. En lugar del clorhidrato pueden, naturalmente, utilizarse también otras
5. sales de II; por ejemplo, el bromhidrato o (por lo general con resultado menos favorable) la base libre II. Asimismo es posible realizar la reacción en presencia de un disolvente inerte. En calidad de disolvente son aptos todos los que, de una parte, son suficientemente polares para disol-
10. ver las materias de partida y que, de otra parte, carecen de átomos de hidrógeno "activos", pues de otro modo son posibles reacciones secundarias con la metilvinilcetona. En primer término entran en cuenta como disolventes los alcoholes inferiores, como el metanol, el etanol, el iso-
15. propanol, el propanol y el butanol terciario. Cuando se emplean disolventes se actúa por lo general a temperatura de ebullición.

En lugar de la metilvinilcetona puede emplearse también una de las bases Mannich que se han citado. De pre-

20. ferencia se calienta una sal cuaternaria de una base Mannich junto con la base II o una sal de ésta, en las condiciones antes expuestas, sin disolvente o en un disolvente inerte, como el etanol. También es posible emplear un acetato de una base Mannich.

25. Las reacciones en cuestión se terminan por lo general después de  $\frac{1}{2}$  hora a 48 horas.



335330

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además mediante una condensación estérea intramolecular de ésteres dicarboxílicos de la fórmula III. Esteres típicos de la fórmula III son los ésteres metílicos, etílicos o también butílicos terciarios de la 1-carboximetil-2-(2-carboxietil)-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, así como sus derivados substituidos de modo análogo a las fórmulas II a a II l..

La condensación estérea se efectúa, de manera ya conocida, por tratamiento del éster III con un agente de condensación, por ejemplo alcoholato alcalino, trifluoruro bórico o hidruro sódico. La ciclización se realiza convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo benceno, éter o tolueno. En una modalidad preferida de realización, el diéster III se calienta en benceno seco, en presencia de etilato sódico, con eliminación azeotrópica continua del alcohol formado.

El compuesto 2-oxo-1- o -3-carboalcoxi de la fórmula IV o V

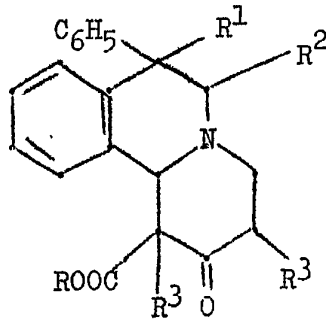
20.



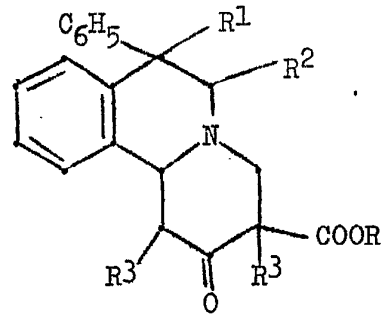
- 11 -

335330

5.



IV



V

10. (donde los anillos bencénicos pueden estar substituidos de la manera que ya se ha indicado) que se obtiene como producto intermedio se saponifica y descarboxila por métodos ya de sí conocidos. La disociación del grupo carboalcoxílico (o de los grupos carboal-
15. coxílicos) se logra, ya sea por tratamiento con agentes ácido (por ejemplo, ácidos minerales, como ácido clorhídrico acuoso), ya sea con agentes alcalinos (por ejemplo, lejía alcalina, como lejía diluida de sosa cáustica). Según una modalidad preferida de realización, el cetoéster
20. se hierve con ácido clorhídrico 3-n.

Los compuestos sintetizables conforme a este invento tienen dos (o respectivamente, en caso de que R<sup>2</sup> signifique un grupo alquílico, tres) átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, al sintetizarlos se los obtiene

25. en forma de varios racematos. Según el procedimiento de síntesis empleado, predomina una u otra de estas formas.



- En muchos casos es más conveniente aislar tan sólo la forma obtenida de modo predominante. En otros casos en que se obtienen ambas formas, su separación puede efectuarse de la manera ordinaria; por ejemplo, mediante cristalización de las bases libres o de sales apropiadas, cromatografía o empleo combinado de estos métodos de separación.
5. Los racematos uniformes aislados pueden, de manera conocida, por tratamiento con ácidos ópticamente activos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido canfosulfónico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, etc.), disociarse en sus componentes ópticamente activos. Tal disociación puede efectuarse, muy en general, por los métodos indicados en la literatura. Asimismo es posible disociar primeramente
10. en los antípodas ópticos un compuesto de partida de la fórmula II o III, que tenga por lo menos un átomo de carbono asimétrico, y luego hacer reaccionar de la manera que ya se ha indicado uno de los antípodas o ambos, con lo que se obtienen productos finales ópticamente activos de la
15. fórmula I.
20. Una cetona (racémica u ópticamente activa) de la fórmula I, obtenida por el procedimiento de este invento, puede transformarse con un ácido, de la manera ordinaria, en la respectiva sal de adición de ácido. Para esta transformación entran en cuenta los ácidos que proporcionan sales fisiológicamente inocuas. Así, pueden
25. utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejem-



335330

plu ácidos carboxílicos o sulfónicos, monobásicos o polibásicos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, los ácidos naftalínmono- y -di-sulfónicos, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, los ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, como el ácido ortofosfórico, etc.

Los compuestos de la fórmula I obtenidos según el procedimiento de este invento pueden además, por tratamiento con agentes de alquilación que contengan 1 a 8 átomos de carbono, convertirse en las respectivas sales amónicas cuaternarias fisiológicamente inocuas. En concepto de agentes de alquilación pueden emplearse haluros de alquilo como el yoduro de metilo o el bromuro de metilo, de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo; o sulfatos de dialquilo como el sulfato de dimetilo, así como



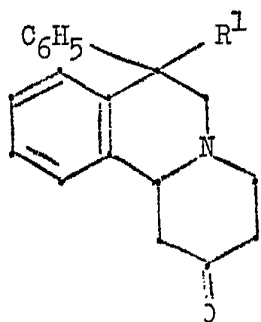
haluros de bencilo como el cloruro o el bromuro de bencilo.

Naturalmente, es asimismo posible poner en libertad una base de la fórmula I, por tratamiento con una base más fuerte, como lejía de sosa cáustica o lejía

5. potásica, a partir de una de sus sales de adición de ácido.

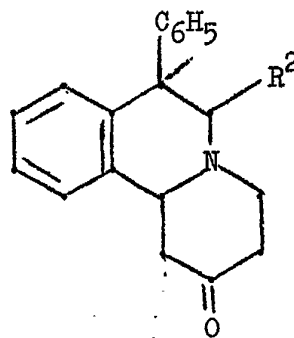
De preferencia se obtienen conforme al invento compuestos de las fórmulas I a a I l que siguen y sus sales de adición de ácido o sales amónicas cuaternarias:

10.



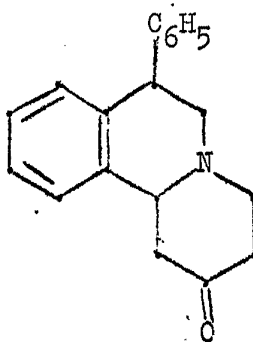
I a

15.



I b

20.



I c

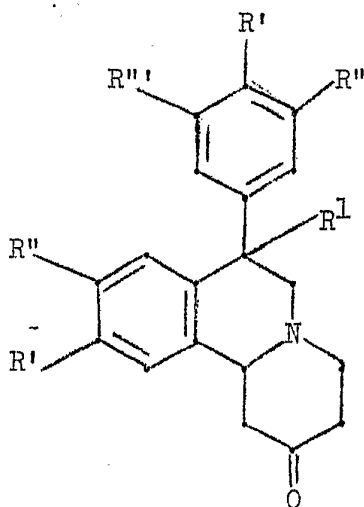
25.



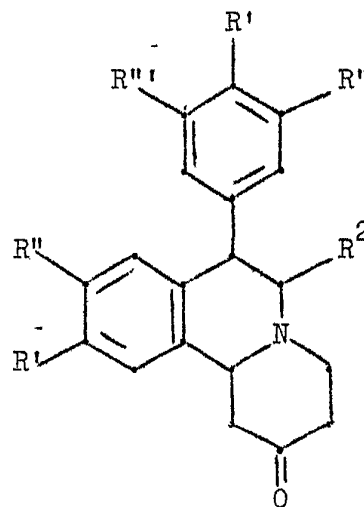
# 335330

(donde los anillos bencénicos pueden estar sustituidos como ya se ha indicado)

5.



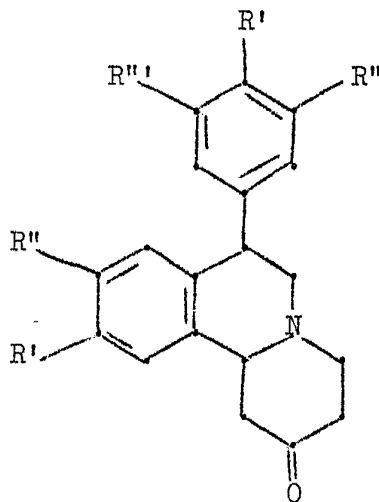
I d



I e

10.

15.



20.

25.

I f



# 335330

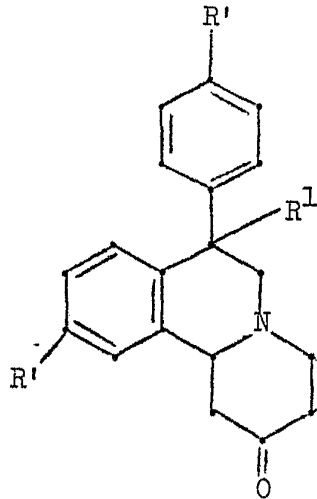
(donde

R', R'' y R''' pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo con 1 a 3 átomos de carbono; y además

5.

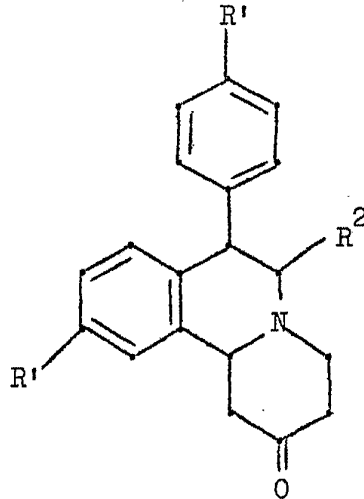
R' y R'', juntos, pueden significar también metilendioxi)

10.



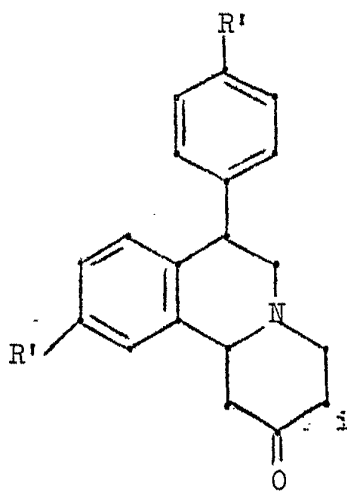
I g

15.



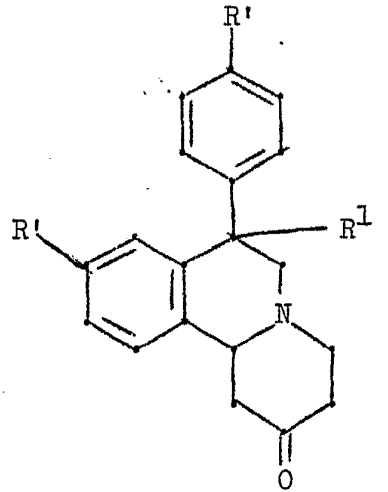
I h

20.



I i

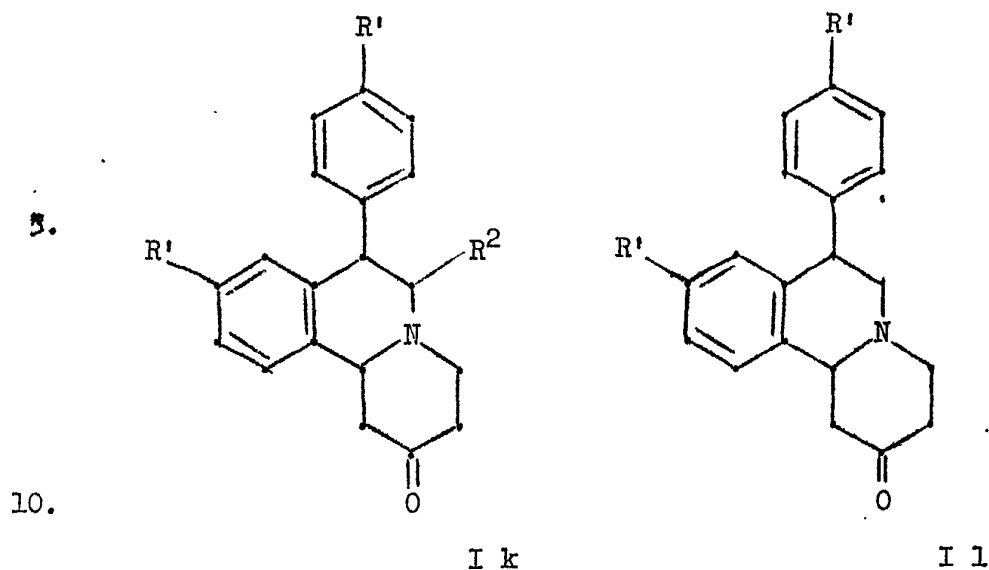
25.



I j

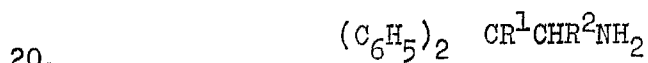


335330



Las materias de partida de las fórmulas II y  
15. III son todas nuevas; pero se las puede sintetizar fácilmente de manera análoga a la de los compuestos conocidos.

Por ejemplo, las 3,4-dihidroisoquinolinas de la fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar 2,2-diariletilaminas de la fórmula



(donde los dos grupos fenílicos pueden estar substituidos de la manera que se ha indicado, pero debe hallarse en una por los menos de las posiciones orto un átomo de hidrógeno)

25. con ácido fórmico, para formar el correspondiente derivado de N-formilo, y cerrando a continuación el anillo con ayuda



de uno de los agentes de ciclización usuales (por ejemplo, ácido polifosfórico).

- Los ésteres de la fórmula III pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar 2,2-diariletilaminas de
5. la fórmula anterior con éster de ácido malónico, ciclizando las emidas de semiéster formadas, hidrogenando catalíticamente el enlace doble 1,2 en la 3,4-dihidroisoquinolina obtenida y alquilando en el átomo de nitrógeno el aminoéster secundario originado, por medio de un éster de ácido
  10. acrílico o de ácido beta-halopropiónico.

- Los nuevos compuestos pueden utilizarse, mezclados con los vehículos usuales para los medicamentos, en la Medicina humana y en la veterinaria. En calidad de sustancias de vehículo entran en consideración las mate-
15. rias orgánicas o inorgánicas que son aptas para aplicación parenteral, enteral o tópica y que no reaccionan con los nuevos compuestos; como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína, etc.
  20. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, preferentemente las oleosas o acuosas, y asimismo las suspensiones o las emulsiones. Para la aplicación enteral pueden emplearse además pastillas o grageas, y para la aplicación tópica pomadas o cremas, que eventualmente
  25. están esterilizadas o combinadas con materias coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabi-



335330

lización, humectantes, sales para modificar la presión osmótica o sustancias amortiguadoras.

Las sustancias de este invento se administran en dosis de 0,1 a 100 mg por unidad de dosificación.

5.

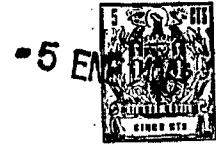
EJEMPLO 1

10. a) Se mezclan 100 g de clorhidrato de 4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina con 200 cc de metilvinilcetona y se calienta la mezcla 90 minutos sobre baño de vapor. Después del enfriamiento, se añaden alrededor de 250 cc de acetona y se deja reposar la solución en frío durante una noche. A continuación se separa por succión el producto que ha cristalizado y se le lava con acetona y con éter. Se obtienen 87 g de clorhidrato de 15. 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina, de punto de fusión 211°.

20. La base libre, que puede obtenerse disolviendo el clorhidrato en agua y añadiendo lejía de sosa cáustica, funde a 138°. El bromhidrato tiene un punto de fusión de 188°.

Síntesis del producto de partida:

25. 455 g de 2,2-difenil-etilamina se tratan, enfriando con hielo, con 115 g de ácido fórmico y luego se calienta durante 3 horas a 180°. A continuación se agregan todavía 58 g de ácido fórmico y se mantiene la



# 335330

mezcla a 180° durante 9 horas más. Durante este tiempo se destila el agua desdoblada. Destilando el residuo en vacío, se obtienen 508 g de N-formil-2,2-difeniletilamina, de punto de ebullición 160° / 0,01. El destilado cristaliza lentamente.

5.

Agitando, se añaden 300 g de N-formil-2,2-difeniletilamina a una mezcla de 650 g de pentóxido fosfórico y 500 g de ácido ortofosfórico y se calienta a 200° en el curso de 30 minutos. Se mantiene esta

10.

temperatura durante 2 horas y luego se enfría hasta unos 120°-140° y se agregan despacio 500 cc de agua. A continuación, refrigerando, se instilan 1500 cc de lejía potásica al 47 %. Se eterifica la solución enfriada y luego se evapora la solución etérea. Se obtienen

15.

384 g de 4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, de punto de ebullición 145° / 0,4. El clorhidrato precipitado a partir de éter funde a 175°. Se le puede recristalizar a partir de etanol.

De manera análoga se obtiene:

20.

- con clorhidrato de 3-metil-4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (punto de fusión, 210°; preparado a partir de 1,1-difenil-2-aminopropano pasando por su derivado N-formílico),

la 2-oxo-6-metil-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina, de punto de fusión 120° y punto de ebullición 190° / 0,05 mm; punto de fusión del

25.



- 21 -

335330

- clorhidrato, 183°;
5. - con clorhidrato de 4-n-butil-4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (punto de fusión, 180°; preparado a partir de 2,2-difenil-1-hexilamina),  
la 2-oxo-7-n-butil-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina, de punto de fusión 107°; punto de fusión del clorhidrato, 153°; y
10. - con clorhidrato de 4-p-tolil-7-metil-3,4-dihidroisoquinolina (punto de fusión, 200°; preparado a partir de 2,2-bis-p-toliletilamina),  
la 2-oxo-7-p-tolil-10-metil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina, de punto de fusión 159°; punto de fusión del clorhidrato, 217°.
15. b) 500 mg de 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH benzo[a]quinolicina se hierven durante 2 horas con 1 cc de yoduro de metilo, en 10 cc de acetonitrilo. Después de la evaporación, se obtiene el metoyoduro correspondiente.
- 20.

EJEMPLO 2

- Se disuelven en 200 cc de etanol 21 g de 4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina y, después de añadir 25 g de yoduro de 3-oxobutil-trimetil-amonio, se hierve durante 2 horas. A continuación se agregan 200 cc de agua,
- 25.





335330

- luto. Se calienta agitando, y esto hace que destile acotrópicamente el alcohol formado. Al llegar a una temperatura de 78°, se interrumpe la destilación, se hierve en reflujo una hora todavía, se enfría y se extrae la solución bencénica con lejía diluida de sosa cáustica y con agua. Se enfrían los extractos alcalinos combinados y, mediante la introducción de anhídrido carbónico, se obtiene 2-oxo-3-etoxicarbonil-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina bruta, la cual se hierve durante 5 horas con 100 cc de ácido clorhídrico 3-n. Después del enfriamiento, se lava con éter y se precipita, con lejía de sosa cáustica, la 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicina, de punto de fusión 138°.

- El material de partida se obtiene por reacción de 2,2-difeniletilamina con cloruro de etoxicarbonil-acetilo en éter, para formar éster etílico de ácido N-(2,2-difeniletil)-malonamídico, ciclización de este éster por ebullición durante media hora con pentóxido fosfórico en tetrahidronaftalina, para formar 1-etoxicarbonilmetil-4-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, hidrogenación con platino en ácido acético glacial, para formar la tetrahidroisoquinolina, y ebullición de ésta durante 24 horas con éster etílico de ácido acrílico.



335330

EJEMPLO 5

- a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se obtienen, por reacción de las 3,4-dihidro-4-fenil-isoquinolinas, correspondientemente substituidas, con metilvinilcetona, las 2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]-quinolinas que se reseñan a continuación; y por reacción de ellas con ácido clorhídrico o bromhídrico, los respectivos clorhidratos o bromhidratos:
- 5.
10.           6-n-propil-7-fenil-  
              7-metil-7-fenil-  
              7-p-isopropilfenil-10-isopropil-  
              7-p-metoxifenil-9-metoxi-  
              7-p-fluorofenil-10-fluoro-
15.           7-p-clorofenil-9-cloro-  
              7-p-clorofenil-10-cloro-  
              7-p-bromofenil-10-bromo-  
              7-fenil-9,10-metilendioxi-  
              7-fenil-9-metoxi-
20.           7-p-tolil-9,10-dimetoxi-  
              7-(3,4-dimetilfenil)-9,10-dimetil-  
              7-(3,4-metilendioxiifenil)-9,10-metilendioxi-  
              7-(3,4-dimetoxifenil)-9,10-dimetoxi-
25.           7-(p-n-butilfenil)-10-n-butil-  
              y 7-(p-isopropoxifenil)-9-isopropoxi-  
              -1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]-quinolicinas.



335330

- b) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se obtienen, por reacción de las bases antes citadas con yoduro de metilo, los correspondientes metoyoduros.

-----



335330

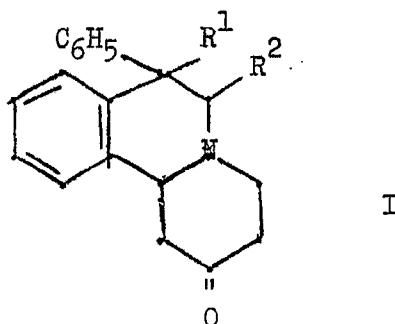
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº

5. M 67 937 IVd/12p del 7 de Enero de 1966

1. Procedimiento para la preparación de 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo[a]quinolicinas de la fórmula I

10.



15. donde

$R^1$  y  $R^2$  significan hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

mientras que

los anillos bencénicos pueden estar substi-

20.

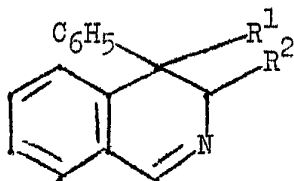
tuidos una o más veces por flúor, cloro,



bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono  
y / ó alcoxilo con 1 a 3 átomos de carbono,  
o por metilendioxilo.

así como de sus sales de adición de ácido y sales amónicas

5. cuaternarias, caracterizado por hacerse reaccionar una  
3,4-dihidroisoquinolina de la fórmula II



II

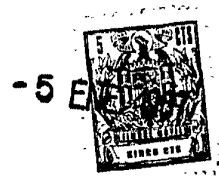
10.

(donde los anillos bencénicos pueden estar substi-  
tuídos de la manera que se ha indicado)

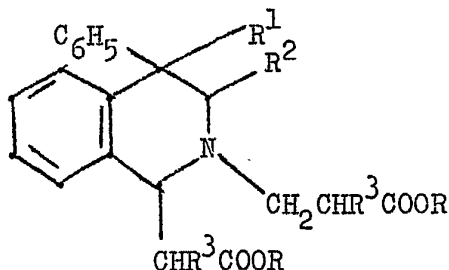
o respectivamente una sal de un compuesto de esta índole,  
con metilvinilcetona o con una base Mannich de la acetona  
15. (o, respectivamente, una sal, de preferencia cuaternaria,  
de una base Mannich de tal índole);

o bien

por someterse un éster de la fórmula III



335330



(III)

- 5.
- donde
- R significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono;
- R<sup>3</sup> significa hidrógeno o COOR; y
- los anillos bencénicos pueden estar substituí-
10. dos de la manera que se ha indicado,
- a una condensación estérea intramolecular, en un disolvente inerte, en presencia de un agente de ciclización, de preferencia alcalino, y a continuación saponificarse y descarboxilarse el ectoéster obtenido;
15. y eventualmente por convertirse el compuesto obtenido, mediante tratamiento con ácidos, en sales de adición de ácido fisiológicamente inocuas o, mediante tratamiento con agentes de alquilación que contengan 1 a 8 átomos de carbono, en sales amónicas cuaternarias fisiológicamente
20. inocuas; o respectivamente por ponerse en libertad una base de la fórmula I a partir de su sal de adición de



335330

acido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar con metilviniloetona la 3,4-dihidro-4-fenil-isoquinolina.

5. 3. Procedimiento para la preparación de 2-oxo-7-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzol[a]quinolicinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Enero de 1966

P.A. JAIME ISERN

Firmado: LUIS REY PADILLA