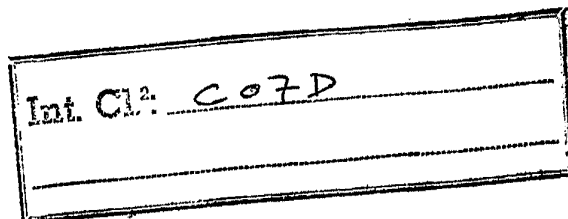


387016

Ran 4081/58



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

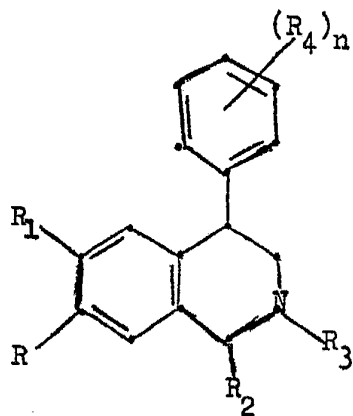
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADO DE ISOQUINOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A. residente en BASILEA (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de isoquinolina. Mas particularmente, atañe a los derivados de 1,2,3,4,-tetrahydro-4-fenilisoquinolina y a un procedimiento para prepararlos.

5. Los derivados de 1,2,3,4,-tetrahydro-4-fenilisoquinolina proporcionados por este invento son los compuestos de la fórmula general

5.



(1)

10.

en la que R representa un grupo hidroxílico o un grupo alcofílico inferior y R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alcofílico inferior, o bien R y R₁, juntos, representan un grupo metilendioxfílico; R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; R₃ representa un grupo alquílico inferior o aralquílico inferior; R₄ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amínico que puede estar monosustituido o disustituido por alquilo inferior; y n representa

15.

1 ó 2,

20.

y sus sales de adición de ácido.

La expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción para denotar un grupo hidrocarbúrico saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos

- de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc. La expresión "aralquilo inferior" denota un grupo hidrocarbúrico saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y que está substituido por un grupo
5. fenílico; como, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, etc. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo alquílico inferior, de cadena lineal o ramificada, que está unido por un átomo de oxígeno, como metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, etc. La expresión "aciloxilo" denota un grupo acílico que está
10. unido por un átomo de oxígeno. Los grupos acílicos preferidos son los grupos alcanoilicos inferiores. La expresión "alcanoilo inferior" denota el radical de un ácido carboxílico alifático saturado, que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono, como acetilo, propionilo, etc. A menos que se advierta expresamente otra cosa, la expresión "halógeno" significa flúor,
15. cloro, bromo y yodo.

Una clase preferida de compuestos de la fórmula I expuesta antes comprende aquellos en los que se halla un grupo hidroxílico o metoxílico en la posición 7 del núcleo

20. isoquinolínico (o sea en los que R representa un grupo metoxílico o hidroxílico), y en especial aquellos en los que R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Otra clase preferida de los compuestos de la fórmula I expuesta antes comprende aquellos en los que las dos posiciones orto del grupo fenílico junto a la posición 4 del

núcleo isoquinolínico están insustituidas, es decir, aquellos que llevan en la posición para y/o en la posición meta de dicho grupo fenílico los sustituyentes denotados por R_4 .

- R_4 representa preferentemente un átomo de halógeno (en especial, un átomo de cloro). Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula I en que se halla en la posición 4 del núcleo isoquinolínico un grupo 4-clorofenílico o 3,4-diclorofenílico, es decir, aquellos en los que n representa 1 y R_4 representa un átomo de cloro en la posición para o bien n representa 2 y R_4 representa un átomo de cloro en la posición para y en la posición meta.

- Se prefieren además los compuestos de la fórmula I expuesta antes en los que el sustituyente denotado por R_3 en la posición 2 del núcleo isoquinolínico es un grupo metílico o etílico.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula I expuesta antes que están insustituidos en la posición 1, o sea aquellos en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno.

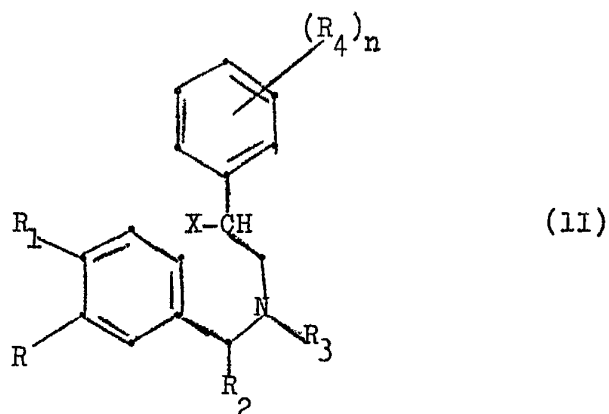
20. Ejemplos de compuestos de la fórmula I expuesta antes que se prefieren particularmente son:
el 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol,
la 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina,
25. el 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol y

la 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina.

5. Según el procedimiento establecido por este invento, los derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-4-fenilisoquinolina en cuestión (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan por:

a) ciclización de un compuesto de la fórmula general

10.



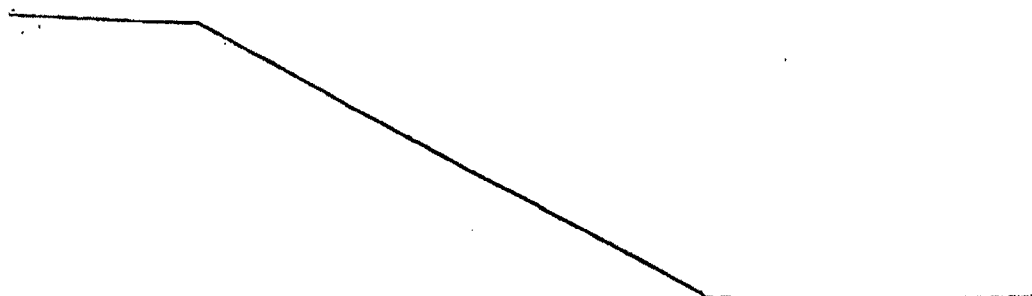
15.

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄ y n tienen el mismo significado que antes, mientras que X representa un grupo hidroxílico o aciloxílico o un átomo de

halógeno;

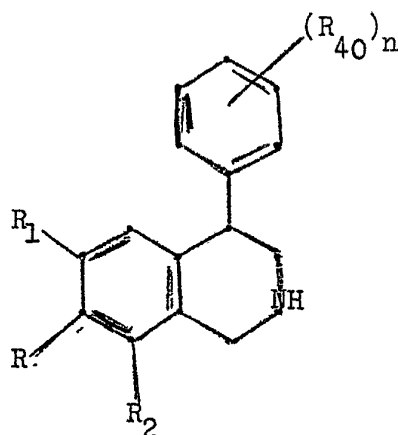
20.

o bien



- b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amínico que está substituido por alquilo inferior, alquilación inferior o aralquilación inferior de un compuesto de la fórmula general
- 5.

10.



(III)

15.

20.

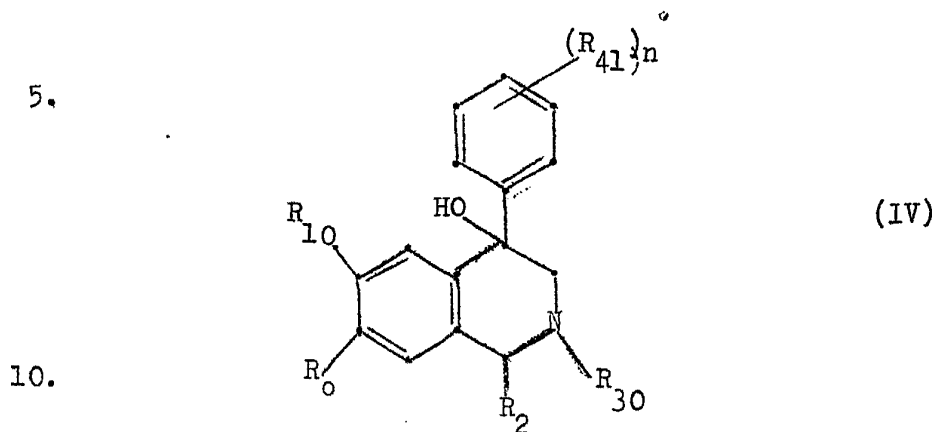
en la que R , R_1 , R_2 y n tienen el mismo significado que antes, mientras que R_{40} representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior;

o bien

25.

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior, R y R_1 tienen representación distinta de hidroxilo y R_3 tiene representación

distinta de bencilo, reducción de un compuesto de la fórmula general

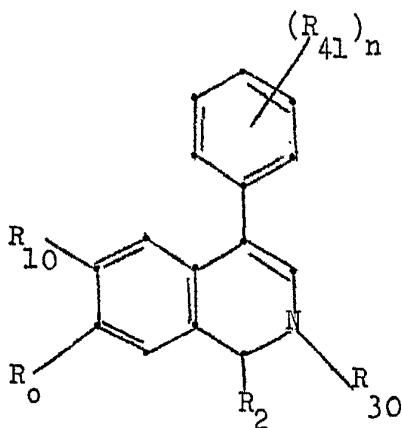


15.

20.

en la que R₀ y R₁₀ tienen cualquiera de los significados atribuidos anteriormente a R y R₁, salvo el de hidroxilo; R₂ y n tienen el mismo significado que antes, R₃₀ tiene cualquiera de los significados atribuidos anteriormente a R₃, salvo el de bencilo, y R₄₁ representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior, en condiciones ácidas, o reducción de un compuesto de la fórmula general

5.



(V)

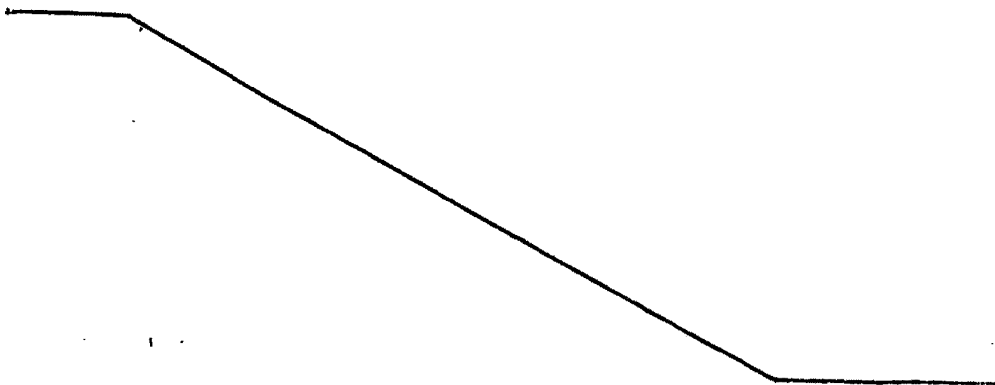
10.

en la que R_2 , R_3 , R_0 , R_{10} , R_{41} y n tienen el mismo significado que antes,

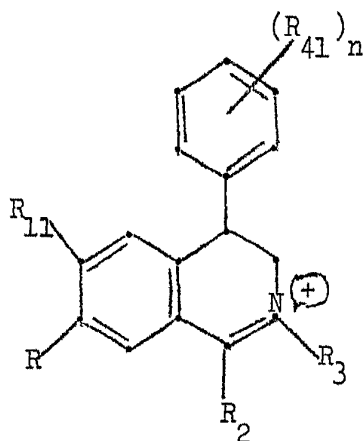
o bien

15.

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior y R_1 tiene representación distinta de la de un átomo de hidrógeno, reducción de un compuesto de la fórmula general



5.



(VI)

10.

en la que R , R_2 , R_3 , R_{41} y n tienen el mismo significado que antes, R_{11} tiene cualquiera de los significados atribuidos anteriormente a R_1 , salvo el átomo de hidrógeno, e Y representa el anión de un ácido;

15.

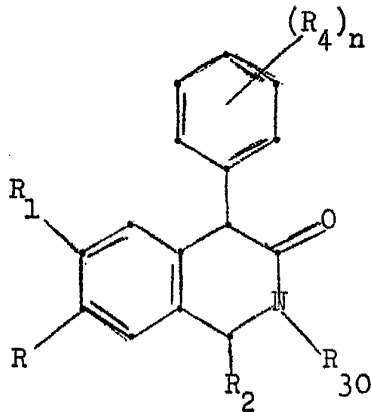
o bien

e) para la preparación de un compuesto de la fórmula 1 en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que puede estar monosustituido o disustituido por alquilo inferior y R_3 tiene representación distinta de la de un grupo bencílico,

20.

reducción de un compuesto de la fórmula general

5.



(VII)

10.

en la que R, R₁, R₂, R₄, R₃₀ y n tienen el mismo significado que antes;

o bien

f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R y/o R₁ representan un grupo hidroxílico, sometimiento de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R y/o R₁ representan un grupo alcoxílico inferior a un desdoblamiento ácido de éter;

15.

o bien

g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R₄ representa un grupo amínico y R₃ tiene representación distinta de la de un grupo bencílico, reducción de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R₄ representa un grupo nitro;

20.

o bien

h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que

R_4 representa un grupo amínico que está monosustituido o disustituido por alquilo inferior, monoalquilación de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R_4 representa un grupo amínico que puede estar monosustituido por alquilo inferior;

5.

o bien

i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que uno a lo menos de los símbolos R y R_1 representa un grupo hidroxílico, R_3 tiene representación distinta de un grupo bencílico y R_4 tiene representación distinta de un grupo nitro, desbencilación hidrogenolítica de un compuesto que corresponda a la

10.

fórmula I, pero en el que uno a lo menos de los símbolos R y R_1 representa un grupo benciloxílico y R_3 tenga representación distinta de grupo bencílico;

o bien

15.

j) para la preparación de un compuesto de la fórmula I ópticamente uniforme, resolución de un racemato respectivo o utilización de un material de partida ópticamente uniforme;

o bien

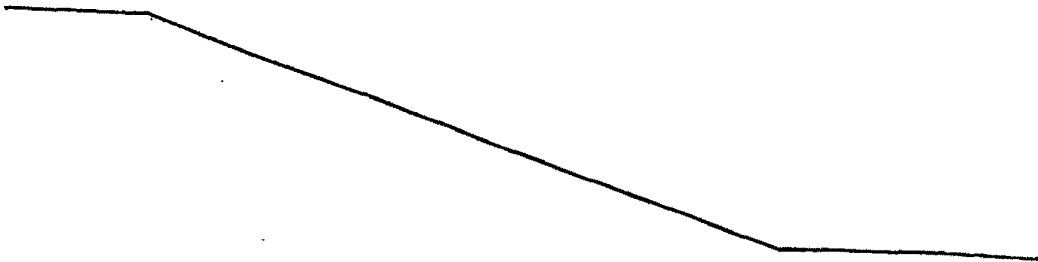
20.

k) para la preparación de un racemato individual de un compuesto de la fórmula I que contenga a lo menos dos centros asimétricos, separación de una mezcla diastereómera respectiva;

o bien

25.

l) para la preparación de una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, tratamiento de una base libre respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.



- Según una modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan ciclizando un compuesto de la fórmula II. Esta ciclización se efectúa en presencia de un agente ciclizante ácido. Agentes de ciclización ácida apropiados son, por ejemplo, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido polifosfórico, el trifluoruro de boro, el cloruro de aluminio, el tetracloruro de estaño, etc., Según la naturaleza del sustituyente X en la fórmula II. Se advertirá que, según el agente de ciclización ácida que se elija y las condiciones que se empleen para la ciclización, cualquiera de los grupos alcofílicos inferiores denotados por R y/o R₁ que puedan hallarse presentes puede ser convertido en grupo hidroxílico mediante desdoblamiento de éter o puede ser retenido. En muchos casos, puede resultar ventajoso efectuarse la ciclización en presencia de un disolvente. Según las otras condiciones de ciclización, la temperatura para realizar ésta puede variarse dentro de amplios límites. No obstante, se prefiere efectuar la ciclización a temperatura entre unos 10°C y unos 150°C.
5. Según una segunda modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I en que R₄ representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amínico ^{que} esta disubstituido por alquilo inferior, se preparan por alquilación inferior o aralquilación inferior de un compuesto de la fórmula III. La introducción del grupo alquí
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- lico inferior o aralquílico inferior en la posición 2 del núcleo isoquinolínico se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un material de partida de la fórmula III con un haluro apropiado de alquilo inferior o aralquilo inferior (como el yoduro de metilo, el yoduro de etilo o el bromuro de bencilo), con un sulfato apropiado (como el sulfato de dimetilo) o con un éster apropiado de ácido sulfónico (como el éster metílico de ácido bencensulfónico, el éster bencílico de ácido para-toluenesulfónico, etc.). También es posible introducir primeramente en la
5. posición 2 del núcleo isoquinolínico un grupo formílico,
10. alcanóilico, benzóilico o fenilalcanóilico (por ejemplo, valiéndose de anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, etc.) y reducir a continuación este grupo al grupo correspondiente de alquilo inferior o aralquilo inferior, por
15. medio de hidruro de litio-aluminio. Asimismo puede introducirse de manera ventajosa un grupo metílico por tratamiento de un compuesto de la fórmula III con formaldehído y ácido fórmico, o con formaldehído y reducción consecutiva del producto por
20. medio de hidrógeno activado catalíticamente. La elección de cualquier método específico de alquilación inferior o aralquilación inferior estará regida, como es lógico, por la naturaleza del grupo alquílico inferior o aralquílico inferior que haya de introducirse y de los substituyentes ya existentes en
25. el material de partida. Así, por ejemplo, puede elegirse un método con el cual los grupos hidroxílicos R y R₁ que estén
-

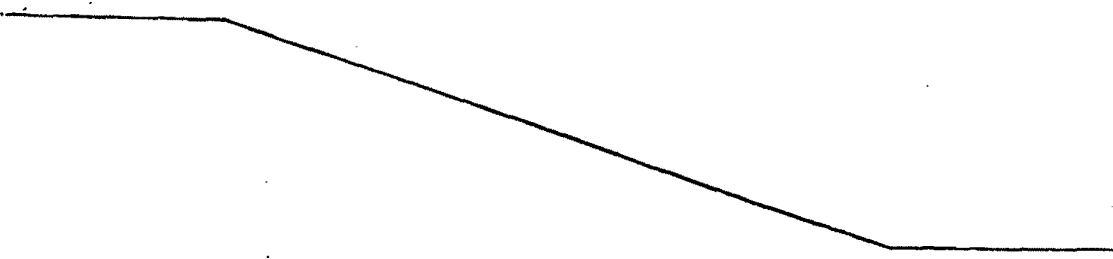
presentes experimenten simultáneamente alquilación inferior o permanezcan intactos o con el cual se evite una aralquilación que conduciría a productos indeseados.

- Según otra modalidad del procedimiento establecido
5. por este invento, los compuestos de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior, R y R_1 tienen representación distinta de hidroxilo y R_3 tiene representación distinta de bencilo se preparan reduciendo un compuesto de la fórmula IV
10. en condiciones ácidas. En estas condiciones ácidas de reducción, puede producirse deshidratación que forme un compuesto de la fórmula V. Un compuesto de esta índole puede ser desproporcionado en condiciones ácidas para convertirlo en compuesto de la fórmula I o en una sal de isoquinolinio respectiva, Esta
15. última, a su vez, puede ser reducida a un compuesto de la fórmula I.

- Como se ha indicado antes, la reducción de un compuesto de la fórmula IV se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo en ácido acético glacial, ácido clorhídrico de diversas con-
20. centraciones, cloruro de hidrógeno alcohólico, etc. En ambos aspectos de esta modalidad del procedimiento, se usa como agente reductor el hidrógeno activado catalíticamente y entran en cuenta, como catalizadores de la hidrogenación, por ejemplo el óxido de platino, las mezclas de óxido de platino y negro de platino, el rodio (sobre carbón o sobre óxido de aluminio) y, en
- 25.

especial, el paladio (sobre carbón). La reducción de las sales de isoquinolinio que se presentan intermediariamente puede efectuarse con hidruros metálicos complejos, como los hidruros de metal alcalino (de preferencia, el borohidruro sódico), o con hidrógeno activado catalíticamente.

5. Según otra modalidad del procedimiento establecido por este invento, los compuestos de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior y R_1 tiene representación distinta de átomo de hidrógeno se preparan por reducción de un compuesto cuaternario de la fórmula VI. En concepto de agente reductor pueden usarse, por ejemplo, el hidrógeno naciente o el hidrógeno catalíticamente activado (en cuyo caso entran en consideración, entre otros, los catalizadores de hidrogenación mencionados en el párrafo anterior y los hidruros complejos de metal alcalino (como el borohidruro sódico, el hidruro de litio-aluminio, etc.).
10. Cuando en el material de partida R_3 representa un grupo bencílico y se desea conservar dicho grupo en el producto, debe usarse como agente reductor el borohidruro sódico.
15. 20.

- Según otra modalidad todavía del procedimiento establecido por este invento, los compuestos de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que puede estar monosubstituido o disubstituido por alquilo inferior y R_3 tiene representación distinta de grupo bencílico se preparan
- 25.
- 

reduciendo un compuesto de la fórmula VII. En esta reducción, que se lleva a cabo valiéndose del hidruro de litio-aluminio, se advertirá que no se retiene ningún grupo nitro R_4 , sino que se le convierte en un grupo amínico. La reducción se efectúa en un disolvente orgánico inerte de los que son usuales para las reducciones con empleo de hidruro de litio-aluminio, como, por ejemplo, un éter de cadena abierta o cíclico, como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano, etc.

- 5.
- Otras modalidades del procedimiento establecido por este invento implican la modificación de los substituyentes en los compuestos de la fórmula I.
- 10.


Así, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en el que R y/o R_1 representen un grupo alcoílico inferior puede ser sometido a un desdoblamiento ácido de éter para formar un compuesto respectivo de la fórmula I en el que y/o R_1 represente un grupo hidroxílico. El desdoblamiento de éter se efectúa, por ejemplo, mediante calentamiento en solución de bromuro de hidrógeno al 48% aproximadamente.

15.

- Además, es posible reducir un compuesto de la fórmula I en el que R_4 represente un grupo nitro y R_3 tenga representación distinta de la de un grupo bencílico a un compuesto respectivo de la fórmula I en el que R_4 representa un grupo amínico. En este caso se usa como agente reductor, por ejemplo, hidrógeno naciente o activado catalíticamente, hidruro de litio-aluminio, etc. La reducción se efectúa de manera ya cono-
- 20.
- 25.

cida.

- Los compuestos de la fórmula 1 en que R_4 representa un grupo amínico pueden ser convertidos por monoalquilación en los respectivos compuestos de la fórmula 1 en que R_4 representa un grupo amínico que está monosustituido por alquilo inferior.
5. De manera análoga, los compuestos de la fórmula 1 en que R_4 representa un grupo amínico que está monosustituido por alquilo inferior pueden ser convertidos en los respectivos compuestos de la fórmula 1 en que R_4 representa un grupo amínico que está disustituido por alquilo inferior. Dicha alquilación se realiza por los métodos conocidos generalmente y la elección de un método particular está regida, entre otros factores, por la naturaleza de los demás sustituyentes que se hallan en la molécula. Así, por ejemplo, es posible elegir tales condiciones de alquilación que no se ataque ningún grupo hidroxílico presente.
10. 15.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula 1, pero en los que uno a lo menos de los símbolos R y R_1 representa un grupo benciloalílico mientras que R_3 tiene representación distinta de la de un grupo bencílico, pueden desbencilarse catalíticamente, para formar un compuesto respectivo de la fórmula 1 en el que uno a lo menos de los símbolos R y R_1 represente un grupo hidroxílico, R_3 tenga representación distinta de la de un grupo bencílico y R_4 tenga representación distinta de la de un grupo nitro.
20. 25.
- 

Pueden prepararse compuestos de la fórmula I ópticamente uniformes resolviendo un racemato respectivo. Los compuestos de la fórmula I tienen a lo menos un centro de asimetría, a saber, el átomo de carbono en la posición 4 del núcleo isoquinolínico. Esta resolución del racemato se lleva a cabo por los métodos que son usuales para ello; por ejemplo, haciendo reaccionar el racemato con un ácido ópticamente activo apropiado, separando (por ejemplo, mediante cristalización fraccionada) las dos sales diastereoméricas obtenidas y liberando a continuación la base ópticamente uniforme.

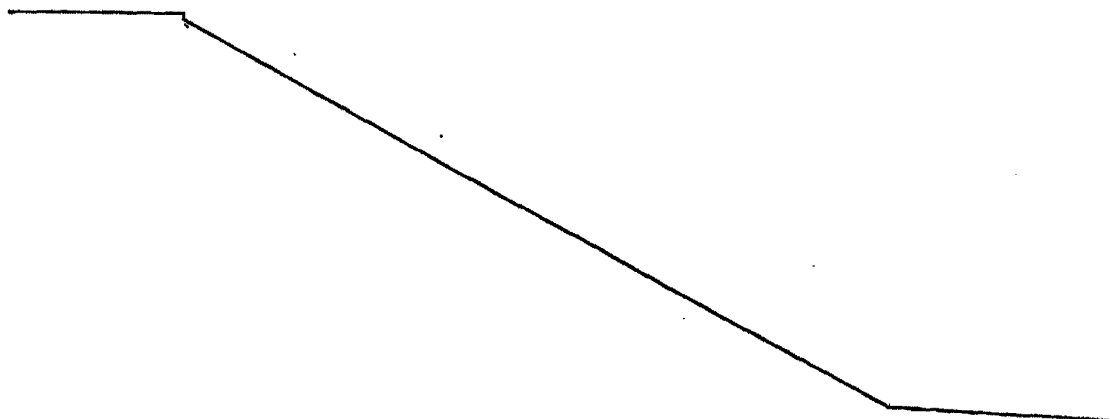
Otra posibilidad para preparar un compuesto ópticamente uniforme de la fórmula I consiste en utilizar un material de partida ópticamente uniforme. Se prefiere usar un material de partida ópticamente uniforme de la fórmula III, y éste puede ser separado por los métodos usuales.

Los compuestos de la fórmula I que contienen más de un centro asimétrico pueden presentarse en formas diastereoméricas diferentes. Las mezclas de tales diastereómeros pueden ser separadas por métodos conocidos en los racematos individuales, los cuales, a su vez, pueden ser disociados en sus componentes ópticamente uniformes de la manera que se ha indicado antes.

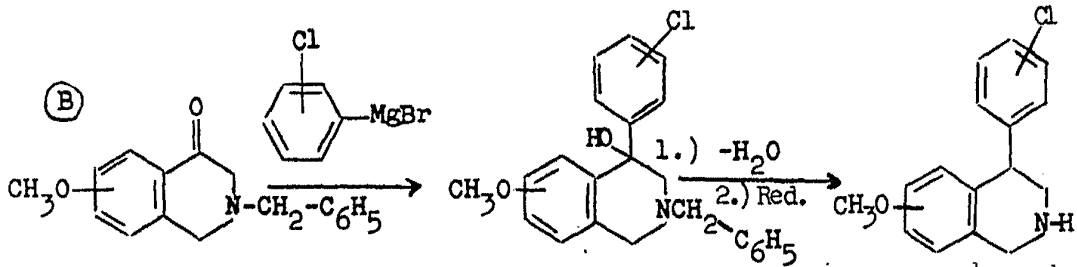
Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden ser convertidos en sales de adición de ácido (en especial, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables) por los

- métodos conocidos generalmente, mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos apropiados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos que pueden usarse para la preparación de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido paratoluensulfónico, etc. Las sales de adición de ácido de compuestos de la fórmula I que no sean farmacéuticamente aceptables resultan útiles para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en las cuales pueden ser convertidas, por ejemplo, mediante cambio de sales o mediante liberación de la base y formación consecutiva de sal con un ácido apropiado.

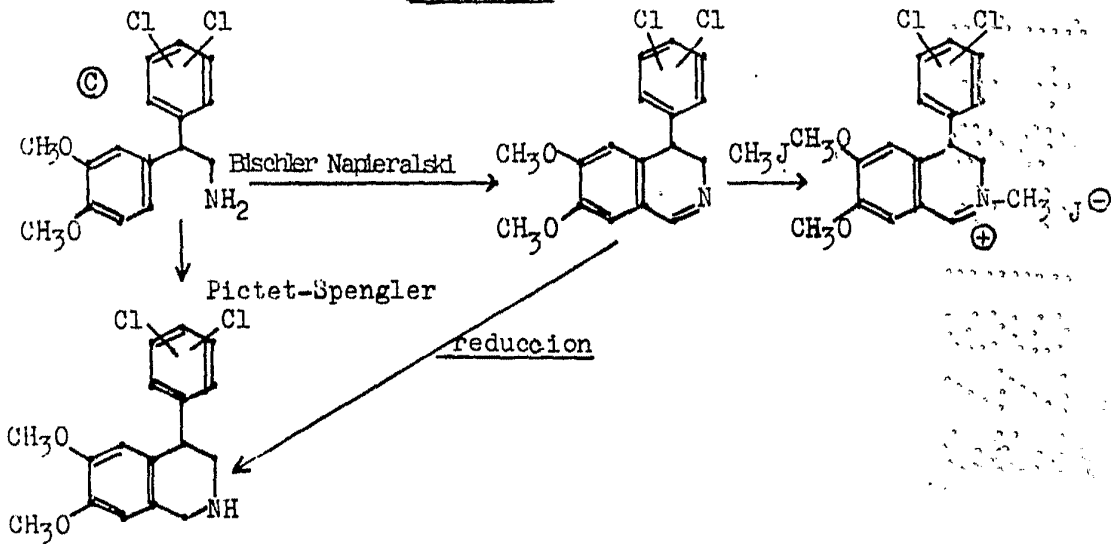
- Los compuestos utilizados como materiales de partida en el procedimiento establecido por este invento pueden obtenerse por métodos conocidos. En los esquemas formulísticos que siguen se exponen unos cuantos ejemplos representativos de la preparación de dichos materiales de partida; pero se advertirá que para la preparación de materiales de partida con substitución diferente deben modificarse apropiadamente las vías de preparación.



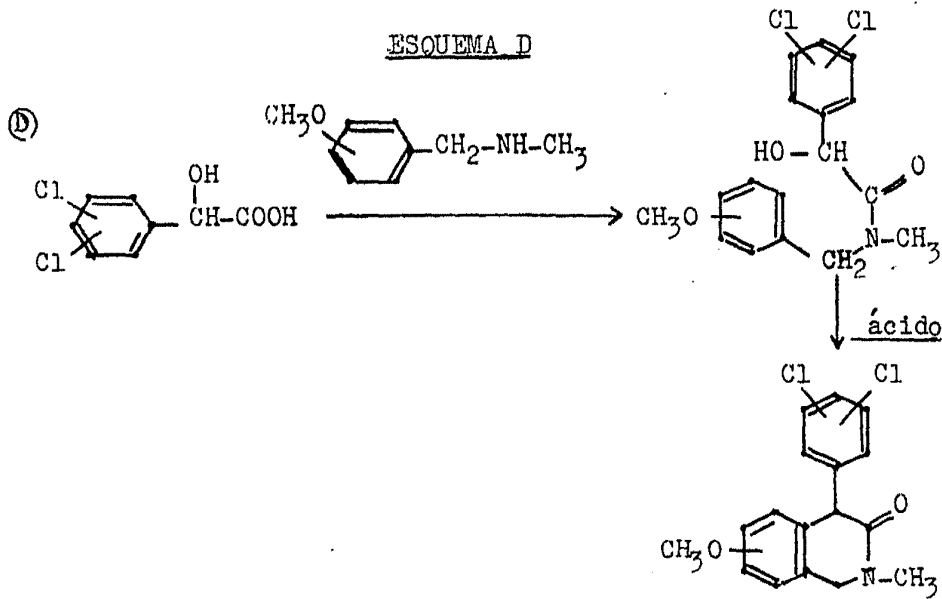
ESQUEMA B



ESQUEMA C



ESQUEMA D

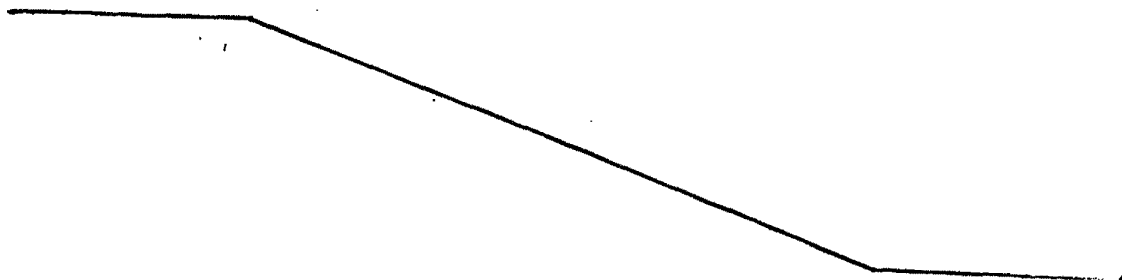


Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-4-fenilisoquinolina proporcionados por este invento despliegan acción antidepresora. Para demostrar esta acción, la preparación en examen se aplicó en tres dosis (dos el día anterior y una el día del experimento) de 50 mg/kg cada una, per os, a grupos de cinco ratas cada uno. Seis horas después de la última administración, los animales recibieron 20 mg/kg de clorhidrato de 2-hidroxi-2-etil-

5. -3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolicina, inyectado por vía subcutánea. La misma dosis se administró a un grupo ^{de} cinco ratas no tratadas previamente. La evaluación incluye síntomas centrales y periféricos tales como los que son característicos de los antidepresores (véase Ann. N.Y. Acad. Sci. 96, 279, 1962). Se observaron especialmente la motilidad (trepamiento), la sensibilidad al estímulo, la conducta anhelosa y asimismo la supresión de la ptosis. Estos cambios se expresaron en cifras según un esquema evaluativo.
10. 15.

En esta prueba, los compuestos que se exponen en la Tabla 1 que sigue mostraron intensa acción antidepresora, que se manifestó en motilidad característica fuertemente aumentada, sensibilidad al estímulo, conducta anhelosa y asimismo supresión completa de la ptosis. Los índices porcentuales que se indican se refieren al valor obtenido con la amitriptilina (amitriptilina = 100%).

20. 25. La escasa toxicidad de los compuestos de la fórmula 1 puede ilustrarse por la toxicidad aguda en los ratones



(valor de 24 horas) de los compuestos reseñados en la Tabla 1.

Tabla 1

5.	Compuesto	Actividad, en % de la actividad de la amitriptilina	DL ₅₀ en mg/kg		
			<u>i.v.</u>	<u>s.c.</u>	<u>p.o.</u>
10.	4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina	alrededor de 128	125-250	500-1000	1000-2000
	4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol	alrededor de 158	30-60	250-500	500-1000
15.	4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol	alrededor de 1k4	30-60	500-1000	1000-2000

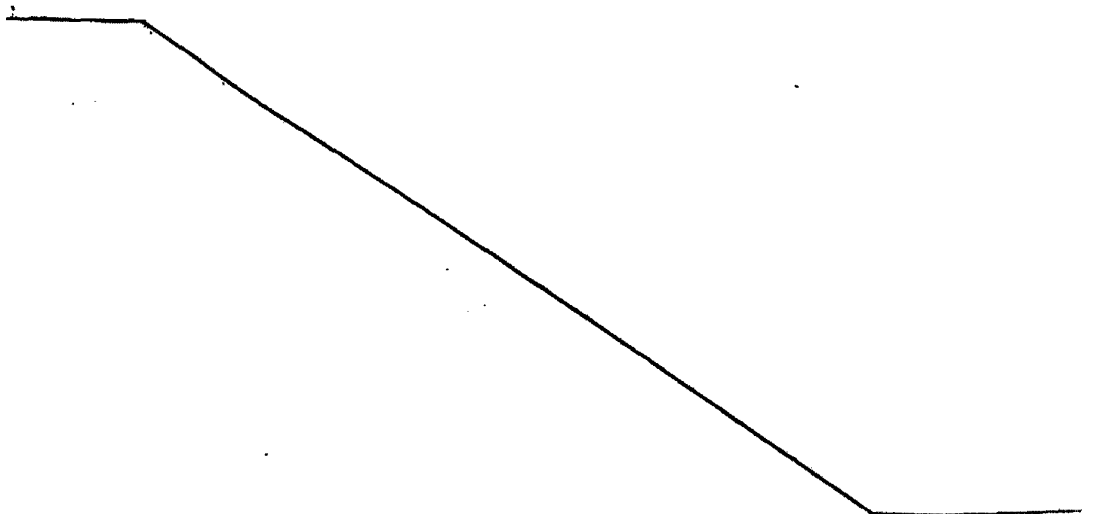
Los compuestos de la fórmula 1 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan dichos compuestos en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico, que sea apto para aplicación enteral (por ejemplo, oral) o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma arábiga, polialquilenglicoles, jalea de petróleo,

etc. Los preparados farmacéuticos pueden componerse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterilizados y/o contener

5. suplementos, tales como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener todavía otras sustancias de utilidad terapéutica.

10. Las formas adecuadas de dosificación farmacéutica contienen alrededor de 1 a 200 mg de un compuesto de la fórmula 1. Los intervalos adecuados de dosificación oral para los mamíferos se hallan entre 0,1 mg/kg por día, aproximadamente, y 5 mg/kg por día, aproximadamente. Los intervalos apropiados de dosificación parenteral para los mamíferos se hallan entre
15. 0,1 mg/kg por día, aproximadamente, y 1,0 mg/kg por día, aproximadamente. No obstante, estos límites pueden rebasarse en más o en menos según las necesidades individuales y el criterio del facultativo.

20. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por este invento.



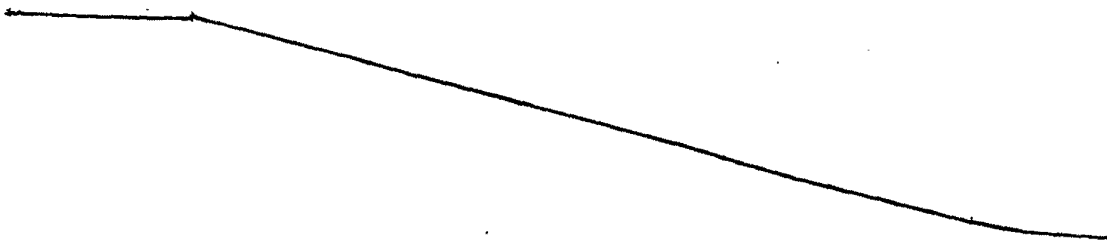
EJEMPLO 1

A) Preparación del material de partida

5. Se convierte aldehído 4-clorobenzoico en la respectiva cianohidrina y se reduce ésta, por medio de hidruro de litio-aluminio, a alcohol alfa-(aminometil)-4-clorobencílico racémico.


10. Se libera la base de 41,6 g de clorhidrato de alcohol alfa-(aminometil)-4-clorobencílico racémico y se la recoge en 400 cc de benceno. Se añaden 30 g de aldehído 3-metoxibenzoico y se calienta la mezcla en reflujo, utilizando un separador de agua, hasta que se ha separado todo el agua. Entonces se evapora la mezcla y se disuelve el residuo en 400 cc de metanol. Se añaden en pequeñas porciones y refrigerando con hielo 15 g de borohidruro sódico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 6 horas. La evaporación, el sacudimiento, la
15. cristalización con cloruro de hidrógeno etanólico, metanol y éter y la recristalización en metanol/éter dan 49,5 g de clorhidrato racémico de alcohol 4-cloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino} \right]\text{-metil} \right\}$ -bencílico, de punto de fusión 198-199°. Después de recristalización en éter/éter de petróleo, la base libre
20. funde a 88-90°C.

Se agitan bajo argón y a 100°C, por una hora, 91,0 g del clorhidrato racémico de alcohol 4-cloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino} \right]\text{-metil} \right\}$ -bencílico con 1450 cc de una mezcla de 1 volumen de ácido sulfúrico ($d = 1,84$) y 1 volumen de agua.



- Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en 10 kg aproximadamente de hielo y 1,1 kg de hidróxido sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con solución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan, lo que da alrededor de 78 g de un aceite de color amarillo oscuro. La cromatografía de este aceite en 7 kg de gel de sílice da dos fracciones principales. Después del tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico, cristalización con acetato de etilo y éter y recristalización en etanol/éter, la primera fracción da
5. 22,0 g de clorhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxiisoquinolina, de punto de fusión 236-238°C. Después de tratamiento análogo, la segunda fracción da 43,6 g de clorhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina, de punto de fusión 200-202°C.
10. 15.

B) Procedimiento

- Se libera la base de 1,55 g de clorhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina y, con sacudimiento, se la recoge en 1,1 cc de una solución de formaldehído al 35%. Se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente por 2 horas y luego se la hidrogena sobre 1 g de níquel de Raney. Después de separar el catalizador por filtración, se evapora el filtrado y se cristaliza el residuo con cloruro de hidrógeno etanólico, metanol y éter. La recristalización en metanol/éter da 1,50 g de clorhidrato racémico de
20. 25.
- 

4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, de punto de fusión 244-246°C.

EJEMPLO 2

- Se libera la base de 12,2 g de clorhidrato racémico
5. de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina y se la agita en reflujo con 150 cc de solución de ácido bromhídrico al 48%, por 2 horas y con una temperatura de 160°C del baño. Después de evaporación y de recristalización en metanol/éter, se obtienen 13,1 g de bromhidrato racémico de
10. 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol, de punto de fusión 292-293°C. La base liberada de este bromhidrato funde a 189-190°C después de recristalización en éter. La conversión de la base en el clorhidrato por medio de cloruro de hidrógeno en etanol, seguida por recristalización en
15. metanol/éter, da un producto que funde a 295-297°C.

EJEMPLO 3

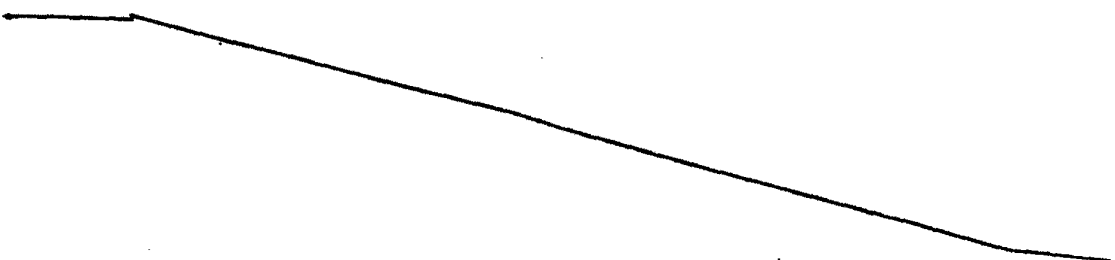
A) Preparación del material de partida:

- Se convierte aldehído 3-clorobenzoico en la respectiva cianohidrina y se reduce ésta, por medio de hidruro de litio-
20. -aluminio, a alcohol alfa-(aminometil)-3-clorobencílico racémico.

Se libera la base de 18,5 g de clorhidrato racémico de alcohol alfa-(aminometil)-3-clorobencílico y se la recoge en

200 cc de benceno. Se añaden 13,4 g de aldehído 3-metoxibenzoi-
co y se calienta la mezcla en reflujo, utilizando un separador
de agua, hasta que se ha separado todo el agua. Luego se evapora
y se disuelve el residuo en 300 cc de metanol. Enfriando

5. con hielo, se añaden 8 g de borohidruro sódico, se deja reposar
la mezcla por 18 horas y luego se la evapora. Después de saca-
dimiento, acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y
recristalización en metanol/éter, se obtienen 23,2 g de clorhi-
drato racémico de alcohol 3-cloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino} \right] \right\}$ -
10. -metil} -bencílico, de punto de fusión 174-175°C. Después de
recristalización en éter/éter de petróleo, la base libre funde
a 98-100°C.

- Se agitan a 100°C por 2 horas 30,0 g de clorhidrato
racémico de alcohol 3-cloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino} \right] \right\}$ -
15. -metil} -bencílico en una mezcla en partes iguales de ácido
sulfúrico concentrado y agua. A continuación se vierte la solu-
ción enfriada, en una mezcla de hielo e hidróxido sódico (exceso
de álcali) y se extrae con cloruro de metileno. Por cromatogra-
fía en gel de sílice se separan una de otra dos sustancias uni-
20. formes. Estas cristalizan después de acidificación con cloruro
de hidrógeno etanólico y tratamiento con éter. La recristaliza-
ción de una fracción en metanol/éter da 7,2 g de clorhidrato
racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-isouqui-
nolina, de punto de fusión 230-232°C; la base obtenida de este
25. clorhidrato funde a 93-95°C después de recristalización en
- 

éter/éter de petróleo. Con la elaboración análoga, la otra fracción da 14,1 g de clorhidrato racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoquinolina, de punto de fusión 217-219°C.

5. B) Procedimiento:

- Se libera la base de 8,0 g de clorhidrato racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina y se la recoge en 150 cc de metanol. Se añaden 6 cc de solución de formaldehído al 35% y se sacude la mezcla hasta que el precipitado formado se ha vuelto a disolver por completo. Luego se hidrogena la mezcla sobre 6 g de níquel de Raney, se filtra y, después de acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, se cristaliza. La recristalización en metanol/éter da 8,3 g de clorhidrato racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
10. -7-metoxi-2-metilisoquinolina, de punto de fusión 250-251°C.
- 15.

EJEMPLO 4

- Se calienta a 150°C (temperatura del baño) por una hora, con 80 cc de ácido bromhídrico al 48%, la base liberada de 4,00 g de clorhidrato racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-
20. -tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina. Después de concentrar, se sacude la mezcla con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. Mediante acidificación del extracto de acetato de etilo con cloruro de hidrógeno etanólico y cristali-

- zación y recristalización en metanol/éter, se obtienen 3,72 g de clorhidrato racémico de 4-(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol, de punto de fusión 258-259°C. La base liberada de este clorhidrato funde a 196-197°C después de recristalización en éter/éter de petróleo.
- 5.

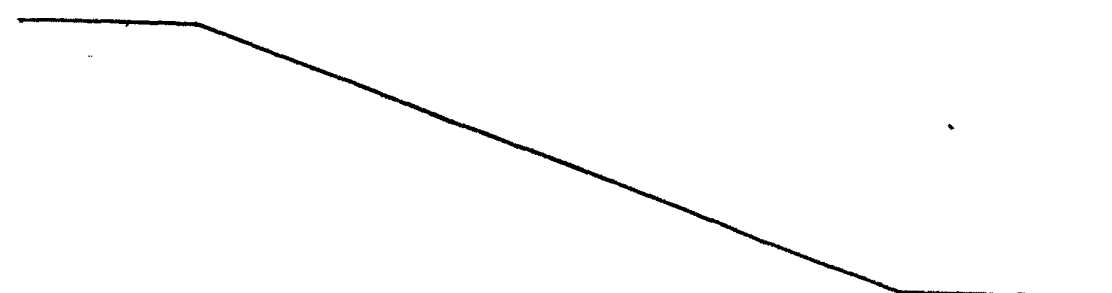
EJEMPLO 5

A) Preparación de material de partida:

- Se convierte aldehído 4-clorobenzoico en la cianohidrina respectiva y se reduce ésta, con hidruro de litio-aluminio, a alcohol alfa-(aminometil)-4-clorobencílico racémico.
- 10.

- Se libera la base de 6,0 g de clorhidrato racémico de alcohol alfa-(aminometil)-4-clorobencílico y se la recoge en 200 cc de benceno. Se hierve la solución en reflujo con 5,3 g de aldehído verátrico por 1 hora y utilizando un separador de agua. El residuo obtenido después de la concentración, se recoge en 200 cc de metanol y se reduce, a 5°C, con 2,5 g de borohidruro sódico. Después de evaporación, sacudimiento, acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalización en metanol/éter, se obtienen 9,6 g de clorhidrato racémico de alcohol 4-cloro-alfa- $\left\{[(3,4\text{-dimetoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico, de punto de fusión 220-221°C. La base libre funde a 93-94°C después de recristalización en éter/éter de petróleo.
- 15.
- 20.

A la temperatura del ambiente y con sacudimiento, se



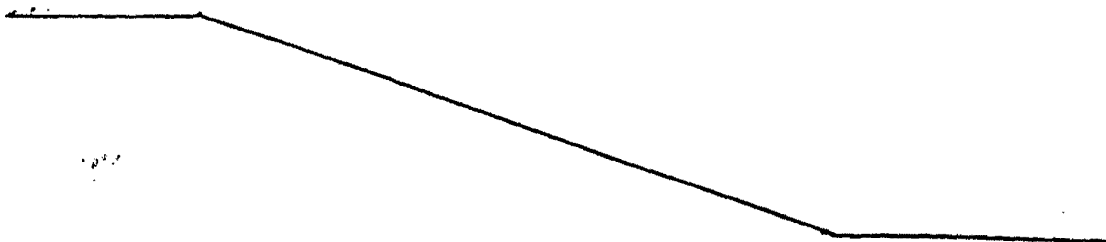
- introducen 7,2 g de clorhidrato racémico de alcohol 4-cloro-alfa-
- {[(3,4-dimetoxibencil)-amino]-metil} -bencílico en 100 cc de
una mezcla en volúmenes iguales de ácido sulfúrico concentrado
y agua y se calienta a 80°C por 1/2 hora. Después de basificar,
5. sacudir la base con cloruro de metileno, acidificar con cloruro
de hidrógeno etanólico y recrystalizar en etanol/éter, se obtienen
5,7 g de clorhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahi-
dro-6,7-dimetoxiisoquinolina, de punto de fusión 186-187°C. La
base libre respectiva funde a 118-119°C después de recrystaliza-
10. ción en éter.

B) Procedimiento:

- Se libera la base de 19 g de clorhidrato racémico de
4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina,
se la recoge con 300 cc de metanol y 15 cc de solución de forma-
15. lina al 35% y se la deja reposar a la temperatura del ambiente
por 2 horas. Después de hidrogenación sobre níquel de Raney,
tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico y recrystalización
en metanol/éter, se obtienen 18,7 g de clorhidrato racémico de
4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoqui-
20. nolina, de punto de fusión 190-220°C. La base libre funde a
101-102°C después de cristalización en éter/éter de petróleo.

EJEMPLO 6

Se agita por 3 horas a 150°C (temperatura del baño),



- con 30 cc de solución de bromuro de hidrógeno al 48%, la base liberada de 1,80 g de clorhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolina. Después de concentrar y de recristalizar en metanol/éter, se obtienen
5. 1,85 g de bromhidrato racémico de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-6,7-isoquinolindiol, de punto de fusión 280-281°C.

EJEMPLO 7

A) Preparación del material de partida:

10. Se convierte aldehído 3,4-diclorobenzoico en la cianohidrina respectiva y se reduce ésta con hidruro de litio-aluminio, o bien se reduce omega-cloro-3,4-dicloro-acetofenona con borohidruro sódico y la clorohidrina resultante se hace reaccionar con amoníaco. En ambos casos se obtiene alcohol
15. alfa-(aminometil)-3,4-diclorobencílico racémico.
- Se libera la base de 70,0 g de clorhidrato de alcohol alfa-(aminometil)-3,4-diclorobencílico racémico y se la calienta en reflujo en 1 litro de benceno con 40,8 g de aldehído 3-metoxibenzoico, utilizando un separador de agua y por 2 horas,
20. hasta que ya no sale más agua. Después de concentrar y de disolver en 1 litro de metanol, se reduce el producto con 30 g de borohidruro sódico, a temperatura por debajo de 5°C, se evapora y se sacude con cloruro de metileno y agua. El extracto

de cloruro de metileno, acidificado con cloruro de hidrógeno etanólico, cristaliza con acetato de etilo y, después de recristalización en metanol/éter, da 104 g de clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico, de punto de fusión 198-200°C. La base libre funde a 94-95°C después de recristalización en metanol/éter de petróleo.

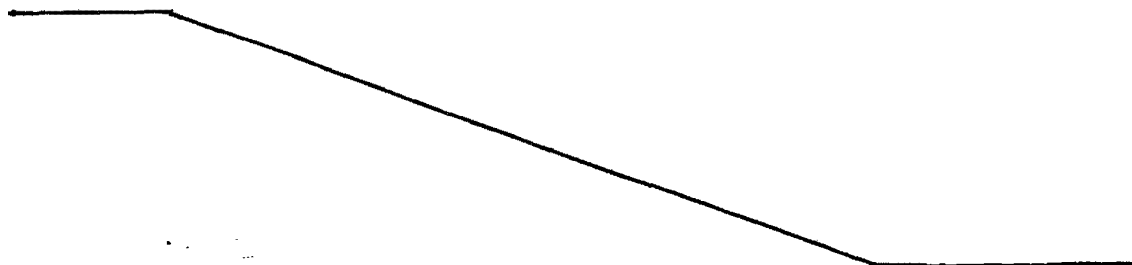
- Agitando, se introducen 100 g de clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico en 1 litro de una mezcla de 1 volumen de ácido sulfúrico ($d = 1,84$) y 1 volumen de agua y se calienta por 8 horas en un baño a la temperatura de 100°C. Después del enfriamiento, se vierte la mezcla en una solución enfriada de 1 kg de hidróxido sódico en agua helada y se sacude con cloruro de metileno. La cromatografía del extracto (80 g de producto bruto) en 4 kg de gel de sílice da dos fracciones principales, que son uniformes a tenor del cromatograma de capa delgada. La acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico, la cristalización con acetato de etilo y la recristalización en metanol/éter dan 19,8 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-isoquinolina racémica, de punto de fusión 255-256°C, y 45,1 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica, de punto de fusión 243-244°C.

B) Procedimiento:

- Se agita a la temperatura del ambiente por 2 horas, con 75 cc de metanol y 3,8 cc de solución de formaldehído al 35%, la base liberada de 5,20 g de clorhidrato de 4-(3,4-
5. -diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica y luego se la hidrogena sobre 2 g de níquel de Raney. Después de filtrar, evaporar, acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, cristalizar y recrystalizar en metanol/éter, se obtienen 5,00 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
10. -7-metoxi-2-metilisoquinolina racémica, de punto de fusión 273-275°C.

EJEMPLO 8

- Se libera la base de 2,00 g de clorhidrato de 4-(3,4-
15. -diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina racémica y se la calienta en reflujo por 1 hora con solución al 48% de bromuro de hidrógeno, a 160°C de temperatura del baño. Después de evaporar y de recrystalizar en metanol/éter, se obtienen 2,0 g de bromhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-
20. -tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol racémico, de punto de fusión 284-285°C. La formación de la base libre y la reconversión en el clorhidrato de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2, proporciona un clorhidrato que funde a 287-288°C (descomposición a 280°C).



EJEMPLO 9

A) Preparación del material de partida:

Se broma en la posición alfa-4-nitroacetofenona, se reduce, por medio de borohidruro sódico, el producto obtenido a la bromohidrina respectiva y se trata ésta con amoníaco. Se obtiene alcohol alfa-(aminoetil)-4-nitrobencílico racémico, de punto de fusión 138-139°C (en acetato de etilo).

Se hierven en reflujo 4 g de alcohol alfa-(aminometil)-4-nitrobencílico racémico en 50 cc de benceno con 3,4 g de aldehído 3-metoxibenzoico, utilizando un separador de agua, hasta que ya no sale más agua. Después de la evaporación, se reduce el producto, en 200 cc de metanol y refrigerando con hielo, con un total de 2 g de borohidruro sódico y se agita a la temperatura del ambiente por una hora más. Después de concentración, sacudimiento con cloruro de metileno y agua, acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalización en metanol/éter, se obtienen 6,9 g de clorhidrato de alcohol alfa- $\left\{[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -4-nitrobencílico racémico, de punto de fusión 248-249°C. La base libre funde a 117-119°C después de recristalización en éter/éter de petróleo.

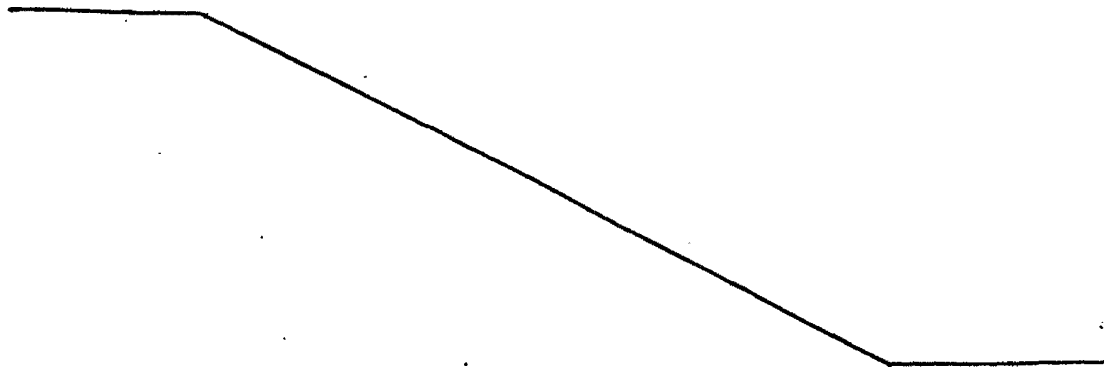
Se calientan a 100°C por 1/2 hora con 125 cc de ácido polifosfórico 51 g del clorhidrato de alcohol alfa- $\left\{[(3\text{-metoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -4-nitrobencílico racémico. Después de tratamiento con hielo, basificación con carbonato sódico,

extracción con cloruro de metileno y evaporación de la fase orgánica, se obtienen 43 g de un aceite de color pardo rojizo. La cromatografía en 3,5 kg de gel de sílice con éter/ciclohexano/dietilamina 40:10:1 da dos fracciones principales puras,

5. que cristalizan después de tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico y acetato de etilo. Recristalizando en metanol/éter, se obtienen 9,9 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica, ligeramente amarillento y con punto de fusión 260-261°C, y 12,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica, ligeramente amarillento y de punto de fusión 225-226°C.

B) Procedimiento:

- Se calienta en reflujo por 1 hora con 14 cc de ácido fórmico y 14 cc de solución de formaldehído al 35% la base liberada de 11,6 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica. Después de evaporación en vacío, partición entre cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico, tratamiento de la fase orgánica con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalización en metanol/éter, se obtienen 10,2 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica, casi blanco y de punto de fusión 250-251°C (descomposición).



EJEMPLO 10

- Se hidrogena en 200 cc de metanol con 200 mg de óxido de platino, a la temperatura del ambiente y con presión atmosférica, la base liberada de 2,0 g de clorhidrato de
5. 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica. Después de tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalización en metanol/éter, se obtienen 2,1 g de diclorhidrato de 4-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina racémica, de punto de fusión
10. 250-255°C (derretimiento a partir de 210°C).

EJEMPLO 11

- Se libera la base de 4,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(4-nitrofenil)-isoquinolina racémica y se la agita con 60 cc de solución al 48% de bromuro de hidrógeno por 1.1/2 horas, a 150°C (temperatura del baño).
15. Después de concentración, sacudimiento con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico, acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalización en metanol/éter, se obtienen 4,2 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-(4-nitrofenil)-7-isoquinolinol racémico, casi incoloro y con
20. punto de fusión de 263-265°C (descomposición).

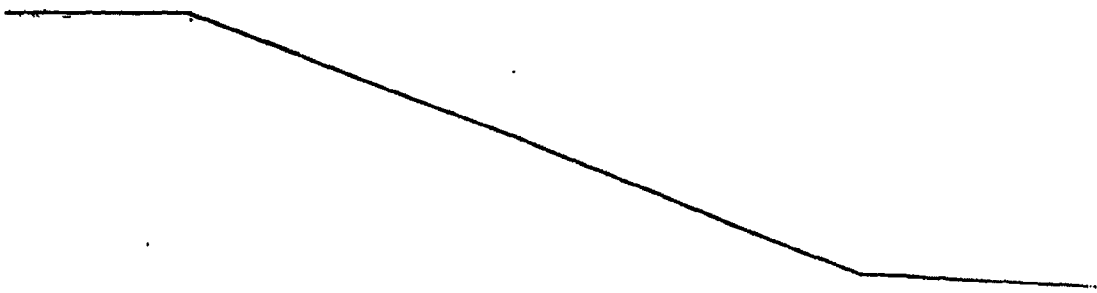
EJEMPLO 12

A) Preparación del material de partida:

5. Se broma 3-nitroacetofenona en la posición alfa, se reduce el producto de la bromación, por medio de borohidruro sódico, a la bromohidrina respectiva y se trata ésta con amoníaco. Se obtiene alcohol alfa-(aminometil)-3-nitrobencílico racémico, que funde a 107-108°C (derretimiento a partir de 105°C) después de cristalización en acetato de etilo/éter.

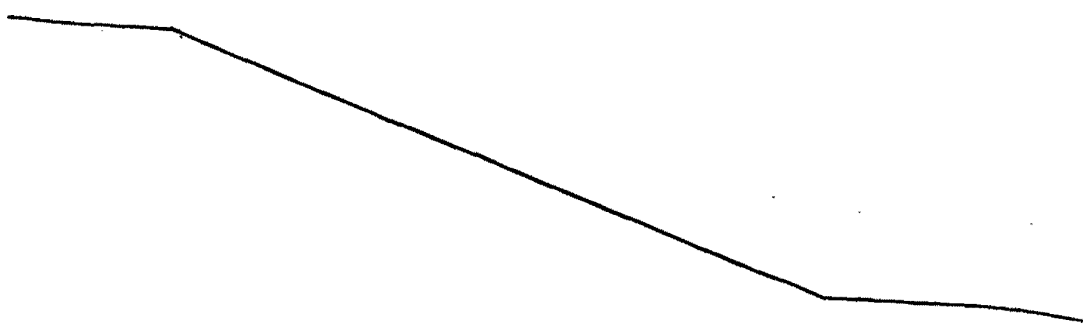
10. 38,3 g del alcohol alfa-(aminometil)-3-nitrobencílico racémico se hierven en reflujo con 32,5 g de aldehído 3-metoxi-benzoico en 500 cc de benceno, utilizando un separador de agua, hasta que ya no sale más agua. Después de concentrar, se recoge la mezcla en 1,5 litros de metanol, se añaden gradualmente 5 g de borohidruro sódico, mientras se agita y se refrigera
15. con hielo, y se prosigue la agitación de la mezcla a la temperatura del ambiente por 3 horas más. El sacudimiento con cloruro de metileno/agua, la acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y la cristalización y recristalización en metanol/éter dan 63,8 g de clorhidrato de alcohol alfa- $\left\{ \begin{array}{l} [(3\text{-metoxibencil})\text{-} \\ \text{-amino}]\text{-metil} \end{array} \right\}$ -3-nitrobencílico racémico, de punto de fusión
20. 193-195°C (derretimiento a partir de 186°C).

Se calientan a 100°C por 45 minutos 55 g del clorhidrato de alcohol alfa- $\left\{ \begin{array}{l} [(3\text{-metoxibencil})\text{-} \\ \text{-amino}]\text{-metil} \end{array} \right\}$ -3-nitrobencílico racémico y 165 g de ácido polifosfórico (P₂O₅ al



- 84,1%). Después de añadir un poco de hielo y acetato de etilo, se alcaliniza la mezcla con carbonato sódico y se la sacude. El extracto de acetato de etilo (46 g) se cromatografía en 3,7 kg de gel de sílice. Con éter/acetona/dietilamina 19:1:1
5. se eluyen dos fracciones principales uniformes, de 7,0 g y 22,2 g. Después de acidificar con ácido clorhídrico etanólico, de cristalizar y de recrystalizar en metanol/éter, se obtiene de la primera fracción clorhidrato racémico de 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina, amarillento y con
10. punto de fusión de 217-219°C, y de la segunda, clorhidrato racémico de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina, pardusco y con punto de fusión de 253-255°C.

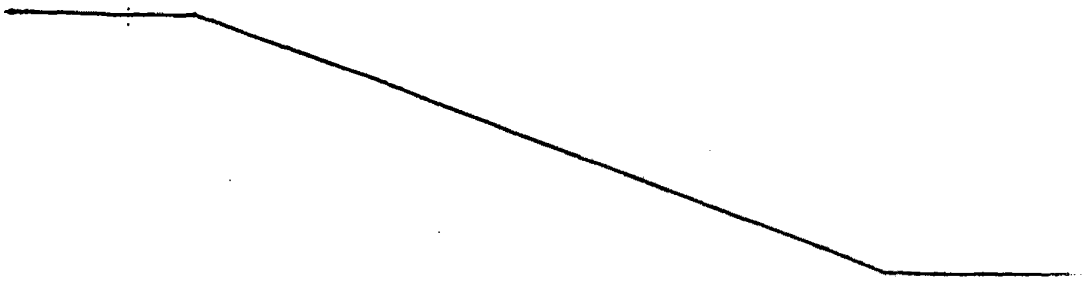
B) Procedimiento:

- Se calienta por una hora a 120°C (temperatura del
15. baño), con 15,9 cc de ácido fórmico y 16,7 cc de solución de formaldehído al 35%, la base liberada de 13,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina racémica. Después de concentración, sacudimiento con cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico, acidificación con
20. cloruro de hidrógeno etanólico, cristalización y recrystalización en metanol/éter, se obtienen 9,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina racémica, de color pardo claro y con punto de fusión de 247-248°C (derretimiento a partir de 239°C).
- 

EJEMPLO 13

- Se disuelve en 250 cc de metanol la base liberada de 2,5 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina racémica y se hidrogena la
5. solución con 250 mg de óxido de platino, durante 1/2 hora. Después de acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, cristalizar con éter y recrystalizar en metanol/éter, se obtienen 2,1 g de diclorhidrato de 4-(3-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina racémica, de punto
10. de fusión 250-251° C.


EJEMPLO 14

- Se calienta a 150°C (temperatura del baño) por 1.1/2 horas, con 60 cc de solución al 48% de bromuro de hidrógeno, la base liberada de 4,0 g de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-4-(3-nitrofenil)-isoquinolina racémica. Después de concentrar y sacudir entre solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo, acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, cristalizar con éter y recrystalizar en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-
15. -2-metil-4-(3-nitrofenil)-7-isoquinolinol racémico, de punto
20. de fusión 257-258°C (descomposición).
- 

EJEMPLO 15

A) Preparación del material de partida

- Se mantiene en reflujo por 1.1/2 horas en 500 cc de benceno, con 13,7 g de isovainillina (aldehído 3-hidroxi-4-
5. -metoxibenzoico), la base liberada de 20,0 g de clorhidrato de alcohol alfa-(aminometil)-3,4-diclorobencílico racémico, mientras se recoge por medio de un separador de agua el agua que se va separando. Al cabo de breve tiempo, la imina resultante (punto de fusión = 149-150°C) cristaliza. Después de
10. evaporar el benceno, se reduce la imina en 500 cc de metanol con 10 g de borohidruro sódico, a 10°C. Se concentra, se sacude con cloruro de metileno y agua, se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico, se cristaliza y se recrystaliza en metanol, lo que da 24,1 g de clorhidrato puro de alcohol
15. 3,4-dicloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-hidroxi-4-metoxibencil})\text{-amino} \right]\text{-metil} \right\}$ -bencílico racémico, con punto de fusión de 230-231°C. La base libre funde a 119-120°C después de recrystalización en éter/éter de petróleo.

- Mientras se refrigera en un baño de hielo, se añaden
20. 40 cc de ácido sulfúrico concentrado a 14 g del clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{ \left[(3\text{-hidroxi-4-metoxibencil})\text{-amino} \right]\text{-metil} \right\}$ -bencílico racémico y se sacude la mezcla por 5 minutos. Luego se trata con hielo la solución límpida, se la alcaliniza con bicarbonato sódico y se la sacude con cloruro
- 

de metileno. Después de acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, cristaliza una sustancia todavía no uniforme, que se sacude una vez más con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. Después de acidificar y de recrystalizar en metanol/éter, se obtienen 5,5 g de clorhidrato puro de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinol racémico, de punto de fusión 257-258°C.

B) Procedimiento:

Se trata con 100 cc de metanol y 5 cc de solución de formaldehído al 35% la base liberada de 3,7 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-isoquinolinol racémico y, después de 2 horas de reposo a la temperatura del ambiente, se hidrogena con 5 g de níquel de Raney. Después de filtrar, de evaporar y de acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico, se obtiene un producto cristalizado. La recrystalización en metanol/éter da 3,65 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-metil-7-isoquinolinol racémico, de punto de fusión 253-254°C.

EJEMPLO 16

20. A) Preparación del material de partida:

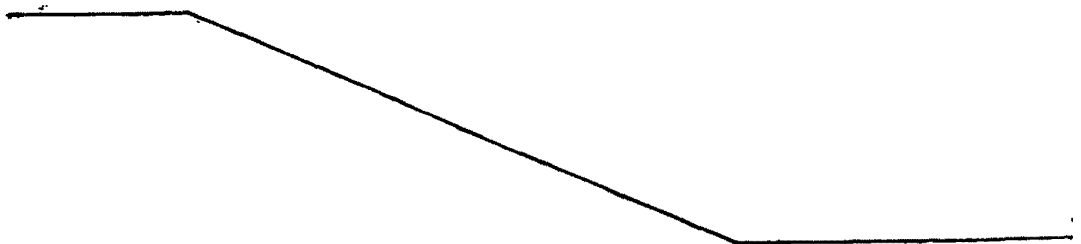
Se libera la base de 7,0 g de clorhidrato de alcohol alfa-(aminometil)-3,4-diclorobencílico racémico, se la recoge en 100 cc de benceno y se la hierve por una hora con 5,8 g de aldehído verátrico, utilizando un separador de agua. El residuo

obtenido después de la concentración se recoge en 100 cc de metanol y se reduce, a 5°C, con 3 g de borohidruro sódico. Después de evaporar, sacudir y acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico y recrystalizar en metanol/éter, se obtienen 10,6 g de clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(3,4\text{-dimetoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico, con punto de fusión de 209-210°C. La base libre funde a 126-127°C después de recrystalización en éter/éter de petróleo.

10. A la temperatura del ambiente y agitando, a 9,5 g del clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(3,4\text{-dimetoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico se introducen en 100 cc de una mezcla en volúmenes iguales de ácido sulfúrico concentrado y agua y se calienta la mezcla a 100°C por una hora. Después de alcalinizar, sacudir la base con cloruro de metileno, acidificar con cloruro de hidrógeno etanólico y recrystalizar en metanol/acetato de etilo, se obtienen 6,5 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisquinolina racémica, de punto de fusión 247-248°C (derretimiento a partir de 240°C).

20. B) Procedimiento:

Se calienta a 120°C (temperatura del baño) por una hora, con 10 cc de ácido fórmico y 10 cc de solución de formalina al 35%, la base liberada de 6,5 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisquinolina racémica. Después de evaporación, sacudimiento con solución de



- carbonato sódico y cloruro de metileno y acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico, se obtiene clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolina racémica, que una vez recristalizado en metanol/éter funde a 243-246°C (derretimiento a partir de 238°C). La base libre funde a 115-116°C después de recristalización en éter/éter de petróleo.

EJEMPLO 17

A) Preparación del material de partida:

10. Se calienta en reflujo por 16 horas, con 22,5 g de 3-metoxiacetofenona en 500 cc de tolueno, la base liberada de 35,0 g de clorhidrato de alcohol alfa-(aminometil)-3,4-diclorobencílico racémico, mientras se recoge por medio de un separador de agua el agua que se va separando. Después de la
15. evaporación, se trata el residuo con 400 cc de metanol, se reduce con un total de 10 g de borohidruro sódico, mientras se refrigera con hielo, se agita todavía por tres horas a unos 15°C. Después de concentración, sacudimiento con cloruro de metileno y agua, tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico,
20. cristalización en éster acético/éter de petróleo y recristalización repetida en metanol/éter, se obtienen 18 g del clorhidrato de uno de los dos alcoholes diastereoméricos de 3,4-dicloro-
-alfa- {[(3-metoxi-alfa-metilbencil)-amino]-metil} -bencilo racémico, de punto de fusión 183-184°C. Después de sacudir con

cloruro de metileno y solución 3-n de hidróxido sódico y de tratar con éter, cristalizan de las aguas madres 13,1 g del otro diastereómero, de punto de fusión 80-81°C, en forma de la base libre; el clorhidrato respectivo funde a 130-131°C después

5. de recristalización en metanol/éter.

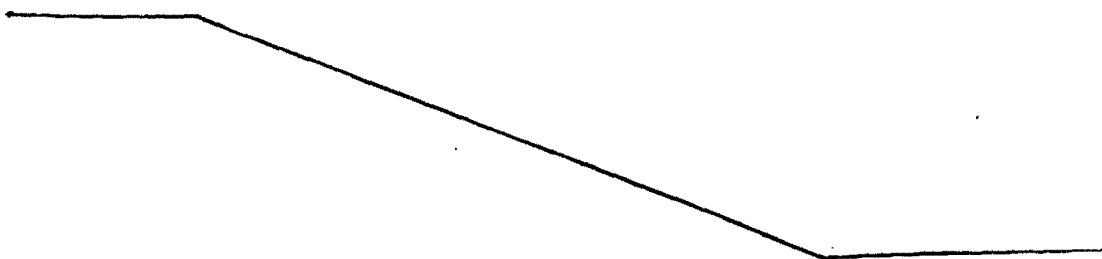
Se calienta a 100°C bajo nitrógeno, por 1/2 hora y en 55 cc de ácido polifosfórico, 10,4 g del alcohol 3,4-dicloro-
-alfa- $\left\{ [(3\text{-metoxi-alfa-metilbencil})\text{-amino}]\text{-metil} \right\}$ -bencílico
racémico (diastereómero de punto de fusión 80-81°C). La mezcla

10. resultante se vierte en hielo y se sacude con cloruro de metileno y solución 3-n de hidróxido sódico. Se obtienen 9,9 g de una base oleosa, que se cromatografía en 560 g de gel de sílice. Con ciclohexano/éter/dietilamina 25:25:1 se eluyen dos fracciones principales. Después de acidificación con cloruro de hidró-

15. geno etanólico, cristalización y recristalización en metanol/éter, se obtienen 2,5 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-1-metilisoquinolina racémica, de punto de fusión 243-244°C, y 6,0 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-

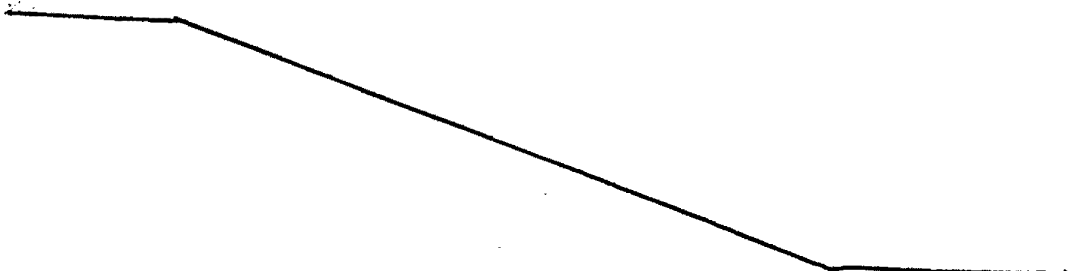
20. -1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1-metilisoquinolina racémica, de punto de fusión 179-180°C. La base liberada del primer producto, o sea la 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-1-metilisoquinolina racémica, funde a 70-71°C después de recristalización en éter/éter de petróleo.

Según el espectro de resonancia nuclear, el primer
25. producto consiste en una mezcla en partes iguales de dos



diastereómeros y el segundo producto es una mezcla diastereomérica en la relación de 3:2 aproximadamente:

B) Procedimiento:

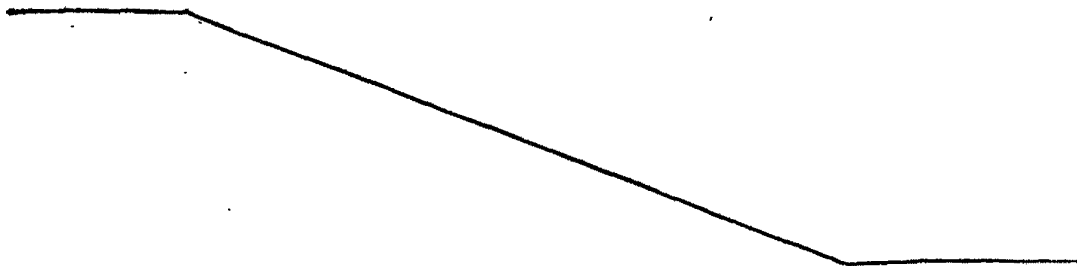
- Se libera la base de 5,4 g de una mezcla de los dos
5. diastereoisoméros de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metil-1-metilisoquinolina racémica (relación, 3:1 aproximadamente) y se la disuelve en 100 cc de metanol. Se deja reposar la solución a la temperatura del ambiente durante 3 horas con 3,6 cc de solución de formaldehído
 10. al 35% y luego se la hidrogena sobre unos 3 g de níquel de Raney. Se obtienen 5,4 g de un aceite amarillo, que se cromatografía en gel de sílice; con ciclohexanona/éter/diethylamina 50:50:1 se eluyen dos fracciones principales. La primera cristaliza con cloruro de hidrógeno etanólico y éter y da 2,3 g del
 15. clorhidrato de una de las dos 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1,2-dimetilisoquinolinas racémicas diastereoméricas, de punto de fusión 253-255°C. La segunda fracción cristaliza después de tratamiento con ácido cítrico en metanol y da, una vez recristalizada en metanol, 2,3 g del
 20. citrato de la otra de las dos 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1,2-dimetilisoquinolinas racémicas diastereoméricas, de punto de fusión 175-176°C. Liberando de dicho citrato la base, acidificándola con cloruro de hidrógeno etanólico y recristalizándola en metanol/éter, se obtiene el clorhidrato respectivo, de punto de fusión 206-207°C.
 - 25.
- 

EJEMPLO 18

- Se calienta a 100°C por 1/2 hora, con 5 cc de ácido polifosfórico, 1,00 g del clorhidrato de uno de los dos alcoholes 3,4-dicloro-alfa- $\left\{ \begin{array}{l} [(3\text{-metoxi-alfa-metilbencil})\text{-} \\ \text{-amino}]\text{-metil} \end{array} \right\}$ -bencílicos racémicos diastereoméricos (punto de fusión = 183-184°C). Después de basificar con hidróxido sódico, se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se evapora el extracto, se disuelve el residuo en 20 cc de metanol y se deja reposar la solución por 2 horas con 1 cc de solución de formalina al 35%.
5. Mediante hidrogenación sobre 1 g de níquel de Raney, se obtienen 950 mg de un aceite casi incoloro, que, según el cromatograma de capa delgada, está constituido por dos productos principales y dos productos secundarios. La cromatografía en 360 g de gel de sílice con ciclohexano/éter/dietilamina 50:50:1 da como tercera substancia un aceite del que, por acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y cristalización con metanol/éter, se obtienen 450 mg del clorhidrato de una de las dos 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-metoxi-1,2-dimetilisoquinolinas racémicas, de punto de fusión
10. 218-220°C. Por recristalización en metanol/éter y siembra con el clorhidrato de punto de fusión 253-255°C obtenido de acuerdo con el apartado B) del Ejemplo 17, se obtiene otra modificación cristalina, de punto de fusión 253-255°C.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 19

- (I) Se libera la base de 1,25 g del clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1,2-dimetilisoquinolina racémica, de punto de fusión 253-255°C, obtenido tal como se ha descrito en el apartado B) del Ejemplo 17, y se la calienta a 150°C (temperatura del baño) por 6 horas, con 30 cc de solución al 48% de bromuro de hidrógeno. Después de evaporación, basificación con bicarbonato sódico, sacudimiento con cloruro de metileno, acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico, cristalización con acetato de etilo y recristalización en metanol/éter, se obtienen 1,1 g del clorhidrato de uno de los dos 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,2-dimetil-7-isoquinolinos racémicos diastereoméricos, de punto de fusión 254-255°C. El sacudimiento con bicarbonato sódico y cloruro de metileno de la base libre respectiva, de punto de fusión 180°C.
5. (II) Se calienta a 150°C (temperatura del baño) por una hora y con 10 cc de solución al 48% de bromuro de hidrógeno la base liberada de 750 mg del clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-1,2-dimetilisoquinolina racémica, de punto de fusión 206-207°C, obtenido como se ha descrito en B) del Ejemplo 17. Después de evaporar, sacudir con cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato sódico, evaporar, acidificar con ácido clorhídrico etanólico, cristalizar con acetato de etilo y recristalizar en metanol/éter, se obtienen
- 10.
- 15.
- 20.



- 710 mg del clorhidrato del otro de los dos 4-(3,4-dicloro-
fenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-dimetil-7-isoquinolinos ra-
racémicos diastereoméricos, de punto de fusión 254-255°C. La
base liberada por sacudimiento con cloruro de metileno y bi-
5. carbonato sódico funde a 219-220°C después de recristalización
en éter/éter de petróleo.


EJEMPLO 20

- Se calienta en reflujo en 100 cc de ácido bromhídrico
al 48%, con 160°C de temperatura del baño y por 2 horas, la
10. base liberada de 3,1 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-
-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolina racémica
por repartición entre cloruro de metileno y solución de hidróxido
sódico. La cristalización, acompañada de intensa formación de
espuma, se inicia al cabo de 1/2 hora. Después del enfriamien-
15. to, la mezcla resultante se trata con unos 80 cc de agua, se
separa por filtración la materia sólida y se la recristaliza en
metanol/éter. Se obtienen 2,6 g de bromhidrato de 4-(3,4-
-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metil-6,7-isoquinolindiol
racémico, de punto de fusión 285-286°C.

20. EJEMPLO 21

A) Preparación del material de partida:

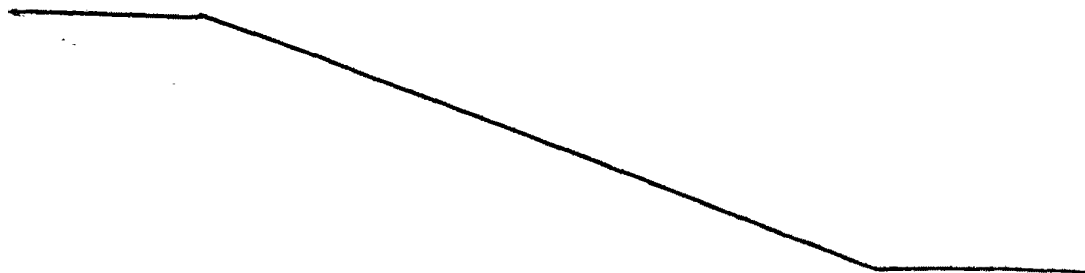
Se dejan reposar a la temperatura del ambiente 4,5 g



- de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(m\text{-metoxibencil})\text{-amino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico en 100 cc de metanol y 2,5 cc (31,5 milimoles) de solución de formaldehído al 35%, por una hora, y luego se hidrogena con níquel de Raney. A continuación se separa el catalizador por filtración con ayuda de tierra de diatomáceas y se concentra el filtrado en vacío. Se disuelve el residuo en éter, se seca la solución sobre sulfato sódico y se la concentra. Se trata el residuo con ácido clorhídrico etanólico y, cristalizando y recristalizando en metanol/éter, se obtienen 5,1 g de clorhidrato incoloro de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(m\text{-metoxibencil})\text{-metilamino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico de punto de fusión 166-167°C.

B) Procedimiento:

- Se disuelven 1,50 g de clorhidrato de alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{[(m\text{-metoxibencil})\text{-metilamino}]\text{-metil}\right\}$ -bencílico racémico, con centrifugación, en 20 cc de una mezcla de 1 volumen de ácido sulfúrico concentrado y 1 volumen de agua y se calienta la solución por 1.1/2 horas a 100°C de temperatura del baño. Luego se basifica con solución de 3-n de hidróxido sódico, mientras se enfría con hielo, y a continuación se extrae con cloroformo. Se seca el extracto sobre sulfato sódico y se le evapora en vacío. La mezcla básica residual se cromatografía en 50 g de gel de sílice (de 0,05 a 0,20 mm) en cloroformo/dietilamina 99:1. Se eluyen sucesivamente dos sustancias uniformes según el cromatograma de capa delgada,



- las cuales cristalizan en acetato de etilo después de acidificación con ácido clorhídrico etanólico. Recristalizando en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxi-2-metilisoquinolina racémica, incoloro y con punto de fusión de 264-265°C, y 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina racémica, incolora y con punto de fusión de 273-275°C.

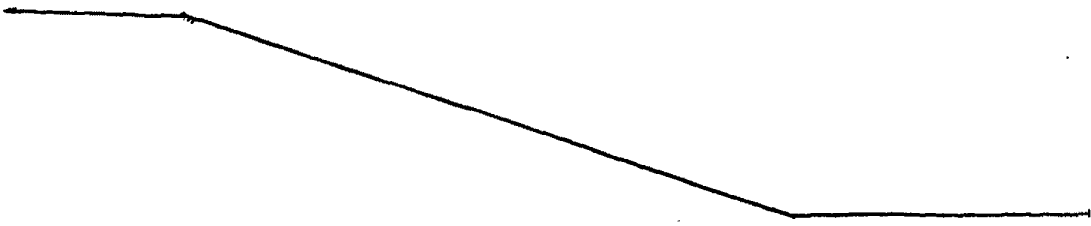
EJEMPLO 22

A) Preparación del material de partida:

10. Se calientan en reflujo 500 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica en 10 cc de solución de bromuro de hidrógeno al 48%, por 2 horas, bajo nitrógeno y con 150°C de temperatura del baño. Se evapora en vacío la mezcla resultante y se reparte el residuo entre cloroformo/acetato de etilo 9:1 y solución saturada de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica y se la concentra, con lo que se obtienen 300 mg (1,02 milimoles) de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol racémico, incoloro y con punto de fusión 243-244°C. Por acidificación con cloruro de hidrógeno etanólico y cristalización y recristalización en metanol/éter, se obtiene el clorhidrato respectivo, de punto de fusión 270-272°C.


B) Procedimiento:

Se aísla la base libre de 500 mg de clorhidrato de



- 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol racémico por distribución entre cloroformo/acetato de etilo 9:1 y solución de bicarbonato sódico. Se disuelve la base en 15 cc de metanol, se trata la solución con 0,75 cc de solución
5. de formaldehído al 35%, se la deja reposar a la temperatura del ambiente por 2 horas y se la hidrogena con 1 g de níquel de Raney. A continuación se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado. Acidificando el residuo con cloruro de hidrógeno etanólico y cristalizando y recristalizando en metanol/éter, se obtiene clorhidrato de 4-(3,4-
10. -diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol ^{de} racémico, incoloro y con punto de fusión/287-288°C (con descomposición; derretimiento a 280°C).

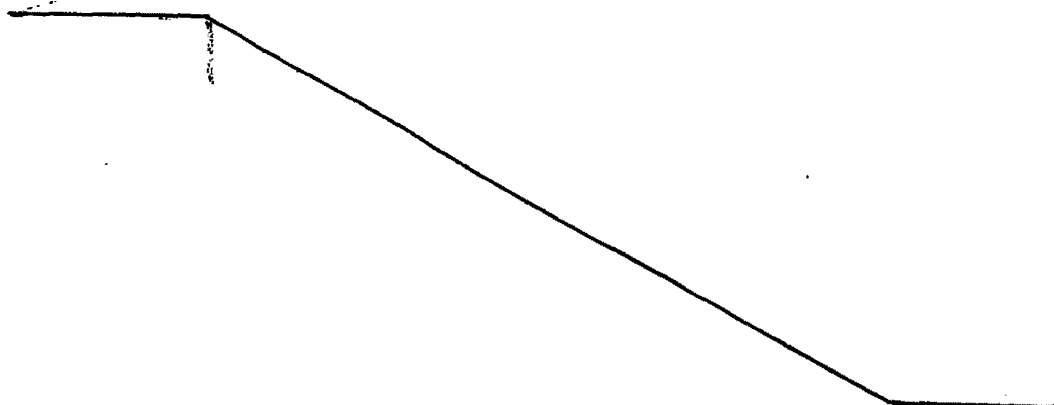
EJEMPLO 23

15. Se tratan con 100 cc de etanol 10,0 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica y se calienta la mezcla en reflujo por 3 horas, a 100°C de temperatura del baño, con 4 g de hidróxido sódico sólido y 12 g de bromuro de etilo. Se concentra en vacío la
20. mezcla resultante y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y solución 3-n de hidróxido sódico. Se seca la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la concentra. La base residual se trata con ácido clorhídrico etanólico y, cristalizándola
- 

y recristalizándola en metanol, se obtienen 9,5 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica, de punto de fusión 269-270°C (derretimiento a 267°C).

5. EJEMPLO 24

10. Se aísla la base libre de 4,50 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica por distribución entre cloroformo y solución saturada de bicarbonato sódico. Después de añadir 100 cc de ácido bromhídrico al 48% (se forma inmediatamente un precipitado del bromhidrato), se calienta la mezcla en reflujo y con agitación por 4 horas, a 160°C de temperatura del baño. La mezcla resultante se distribuye entre 500 cc de cloroformo y 300 cc de solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa esta fase orgánica, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora en vacío. El residuo, acidificado con ácido clorhídrico etanólico, cristalizado con etanol/éter y recristalizado en metanol, da 3,0 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol racémico, incoloro y con punto de fusión de 305-307°C (derretimiento a 260°C).
- 15.
- 20.



EJEMPLO 25

- Se aísla la base libre de 500 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica por distribución entre cloroformo y solución saturada de bicarbonato sódico. Se calienta la base a 150°C por 3 horas, en una autoclave, junto con 5 cc de bromuro de isopropilo y 200 mg de carbonato sódico molido finamente. Se concentra la mezcla resultante y se distribuye el residuo entre cloroformo y solución 3-n de hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se la seca y se la evapora. El residuo, acidificado con ácido clorhídrico etanólico y cristalizado y recrystalizado en etanol, da 300 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica, incoloro y con punto de fusión de 245-246°C.
- 5.
- 10.

15. EJEMPLO 26

- Se calientan en reflujo bajo nitrógeno, por 2 horas y con 160°C de temperatura del baño, 500 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica en 10 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se evapora en vacío la mezcla resultante y se reparte el residuo entre cloroformo y solución de carbonato sódico. Luego se separa la fase orgánica, y se la evapora. El residuo se
- 20.

- cristaliza con éter de petróleo y se recristaliza en éter/éter de petróleo, lo que da 300 mg de 4-(3,4-diclorofenil)-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol racémico, incoloro y con punto de fusión de 155-156°C. La acidificación con ácido clorhídrico etanólico, la cristalización y la recristalización en etanol/éter dan el clorhidrato respectivo, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 274-277°C (descomposición).
- 5.

EJEMPLO 27

- Se sacuden a la temperatura del ambiente por 45 minutos 500 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica en 20 cc de etanol con 200 mg de hidróxido sódico sólido y 5 cc de bromuro de bencilo. Se concentra en vacío la mezcla resultante y se distribuye el residuo entre cloroformo y solución 3-n de hidróxido sódico. Luego se separa la fase orgánica, se la seca y se la evapora. Se acidifica el residuo con cloruro de hidrógeno etanólico y se cristaliza en cloroformo/éter la sal resultante, con lo cual se obtienen cristales incoloros que, recristalizados en etanol, dan 400 mg de clorhidrato de 2-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina racémica, de punto de fusión 263-264°C (derretimiento a 245°C).
- 10.
- 15.
- 20.

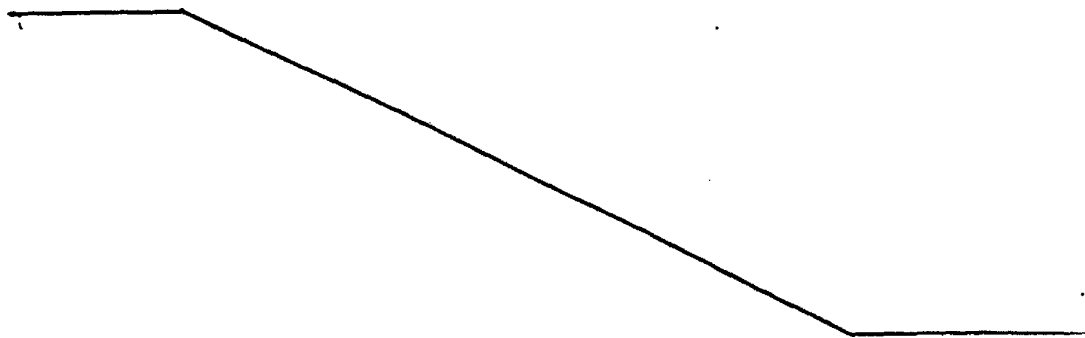
Los Ejemplos que siguen constituyen ilustraciones de la manera como pueden producirse preparados farmacéuticos que contienen los nuevos derivados proporcionados por este in-

vento.

EJEMPLO A

- Se preparan pastillas que contienen cada una 25,0 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, 139,0 mg de almidón de maíz, 35,0 mg de lactosa y 1,0 mg de estearato de magnesio y que pesan cada una 200,0 mg en total, granulando una mezcla del clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina y la lactosa con una pasta preparada con parte del almidón de maíz, secando, añadiendo una mezcla del resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio y comprimiendo la mezcla resultante en una pastilla de 200 mg de peso en una máquina para formar pastillas. Estas pastillas pueden a continuación revestirse de etilcelulosa y polietilenglicol.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se preparan de manera semejante, añadiendo el talco al mismo tiempo que la mezcla de almidón de maíz y estearato de magnesio, pastillas que contienen cada una 10,0 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, 136,0 mg de almidón de maíz, 50,0 mg de lactosa, 3,4 mg de talco y 0,6 mg de estearato de magnesio y que tienen cada una un peso total de 200,0 mg.
- 20.



EJEMPLO B

Se preparan supositorios que contienen cada uno 0,010 g de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, 1,245 g de manteca de cacao (de punto de fusión = 36-37°C) y 0,045 g de cera de carnauba y que tienen cada uno un peso total de 1,3 g, fundiendo la manteca de cacao y la cera de carnauba en un recipiente de vidrio o de acero de tamaño apropiado, mezclando perfectamente, enfriando, añadiendo el clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, agitando hasta obtener dispersión completa y uniforme y vertiendo la mezcla en moldes para supositorios que dan supositorios de 1,3 g cada uno. Después de enfriar, se retiran los supositorios de los moldes y se envuelven individualmente con papel encerado o lámina metálica.

EJEMPLO C

Se preparan cápsulas que contienen cada una 10 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, 165 mg de lactosa, 30 mg de almidón de maíz y 5 mg de talco y que tienen cada una un peso total neto de 210 mg, mezclando el clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, la lactosa y el almidón de maíz, primeramente en una mezcladora

y luego en una desmenuzadora, devolviendo el polvo mezclado a la mezcladora, añadiendo talco, mezclando perfectamente y envasando la mezcla en cápsulas de gelatina dura en una máquina encapsuladora.

5. EJEMPLO D

- Se preparan 10,000 cc de una solución inyectable que contiene, por cc, 25,0 mg de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina, 0,4 cc de propilenglicol, 0,015 cc de alcohol bencílico sin benzaldehido, 0,10 cc de etanol al 95%, 48,8 mg de benzoato sódico, 1,2 mg de ácido benzoico y la cantidad de agua para inyección suficiente para completar 1 cc, disolviendo 250 mg del clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina en 150 cc de alcohol bencílico, añadiendo 4000 cc de propilenglicol y 1000 cc de etanol, disolviendo 12 g de ácido benzoico en la mezcla resultante, añadiendo una solución de 488 g de benzoato sódico en 3000 cc de agua y ajustando con agua a un volumen de 10,000 cc. La solución resultante se filtra y se envasa en ampollas de tamaño apropiado. El espacio libre de las ampollas se rellena con nitrógeno y luego se cierran las ampollas y se las esteriliza en una autoclave a 0,7 atmósferas por 1/2 hora.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO E

25. Se preparan pastillas, supositorios, cápsulas o soluciones inyectables procediendo de acuerdo con las indicaciones de los Ejemplos A, B, C, y D, respectivamente, pero empleando,

5. en vez de clorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-7-metoxi-2-isoquinolina, el clorhidrato de 4-(3,4-di-
cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol o el
clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-
-7-isoquinolinol.

= .. =

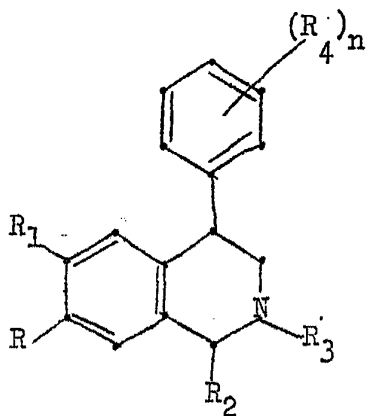
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declara-
ran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 103/70 del 6 de Enero de 1970.

10.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de isoquinolina de la fórmula general

15.



20.

en la que R representa un grupo hidroxílico o un grupo alcóxílico inferior y R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxílico o un grupo alcóxílico inferior, o bien R y R₁, juntos,

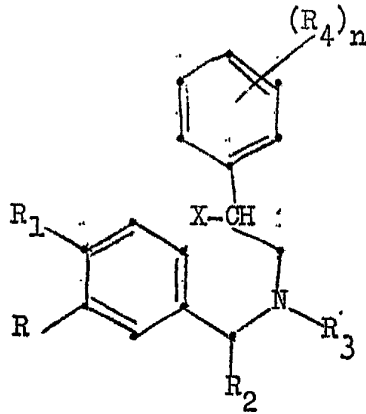
5.

representan un grupo metilendioxi-
lico; R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquí-
lico inferior; R_3 representa un grupo alquílico
inferior o aralquílico inferior; R_4 representa
un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo
amínico que puede estar monosustituido o di-
sustituido por alquilo inferior; y n representa
1 ó 2,

10.

y sus sales de adición de ácido, caracterizado por:
ciclización de un compuesto de la fórmula general

15.



(II)

20.

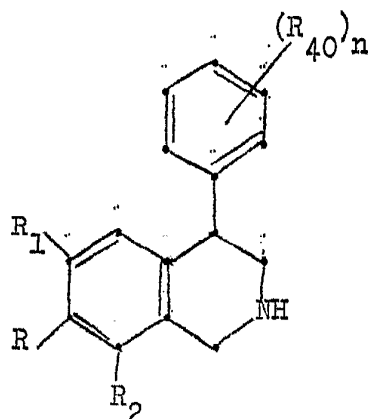
en la que R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n tienen el mismo
significado que en la reivindicación 1, mientras
que X representa un grupo hidroxílico o aciloxíli-
co o un átomo de halógeno.

25.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque, en una variante del mismo, para la pre-
paración de un compuesto de la fórmula I en que R_4 repre-
senta un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amí-

nico que está substituido por alquilo inferior, alquilación inferior o aralquilación inferior de un compuesto de la fórmula general

5.



(III)

10.

15.

20.

en la que R , R_1 , R_2 y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, mientras que R_{40} representa un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior;

o bien, si R_4 representa un grupo amínico que está monosubstituido o disubstituido por alquilo inferior, monoalquilación de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R_4 representa un grupo amínico que puede estar monosubstituido por alquilo inferior.

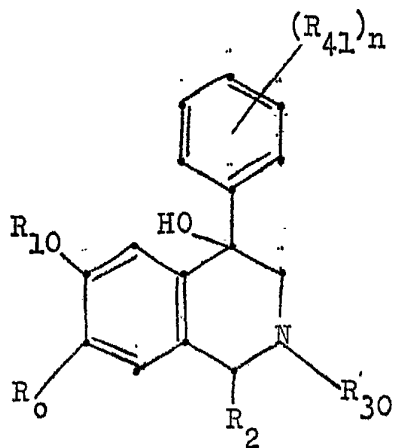
25.

3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante del mismo, para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que

está disubstituido por alquilo inferior, R y R₁ tienen representación distinta de hidroxilo y R₃ tiene representación distinta de bencilo, reducción de un compuesto de la fórmula general

5.

10.



(IV)

15.

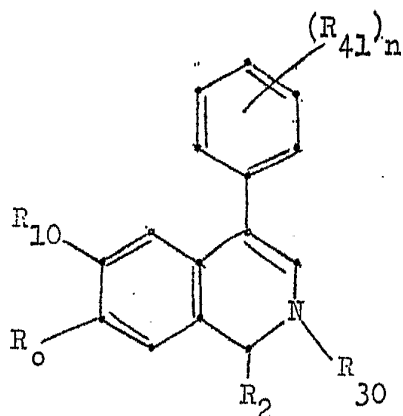
20.

25.

en la que R₀ y R₁₀ tienen cualquiera de los significados atribuidos a R y R₁ en la reivindicación 1, salvo el de hidroxilo; R₂ tiene el significado que se le ha atribuido en la reivindicación 1; R₃₀ tiene cualquiera de los significados que se han atribuido a R₃ en la reivindicación 1, salvo el de bencilo; R₄₁ representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior; y n tiene el mismo significado que se le ha atribuido en la reivindicación 1,

en condiciones ácidas, o reducción de un compuesto de la fórmula general

5.



(V)

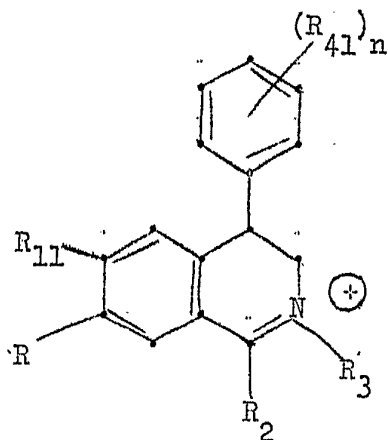
10.

en la que R₂ y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, mientras que R₀, R₁₀, R₃₀ y R₄₁ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

15.

o bien si, R₄ representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que está disubstituido por alquilo inferior y R₁ tiene representación distinta de la de un átomo de hidrógeno, reducción de un compuesto de la fórmula general

20.



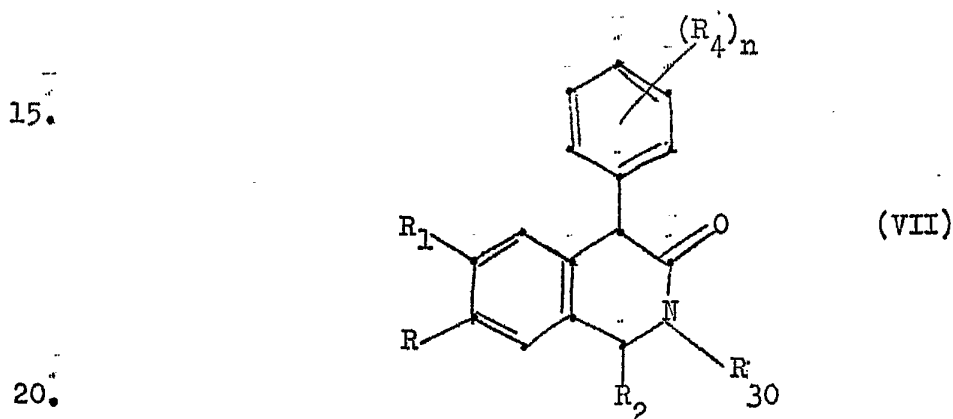
(VI)

Y⁻

25.

5. en la que R , R_2 , R_3 y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1; R_{41} tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes; R_{11} tiene cualquiera de los significados que se les han asignado a R_1 en la reivindicación 1, salvo el de un átomo de hidrógeno; e Y representa el anión de un ácido,

10. o bien, si R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo amínico que puede estar monosustituido o disustituido por alquilo inferior y R_3 tiene representación distinta de la de un grupo bencílico, reducción de un compuesto de la fórmula general



25. en la que R , R_1 , R_2 , R_4 y n tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, mientras que R_{30} tienen el mismo significado que se le ha atribuido antes,

o bien, si R_4 representa un grupo amínico y R_3 tiene representación distinta de la de un grupo bencílico,

5.

reducción de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R_4 representa un grupo amínico y R_3 tiene representación distinta de la de un grupo bencílico, o reducción de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R_4 representa un grupo nitro.

10.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante del mismo para la preparación de un compuesto de la fórmula I en que R y/o R_1 representan un grupo hidroxílico, sometimiento de un compuesto respectivo de la fórmula I en que R y/o R_1 representan un grupo alcoxílico inferior a un desdoblamiento ácido de éter, y, particularmente, si uno a lo menos de los símbolos R y R_1 representa un grupo hidroxílico, R_3 tiene representación distinta de un grupo bencílico y R_4 tiene representación distinta de un grupo nitro, desbencilación hidrogenolítica de un compuesto que corresponda a la fórmula I, pero en el que uno a lo menos de los símbolos R y R_1 representa un grupo benciloxílico y R_3 tenga representación distinta de un grupo bencílico.

20.

25.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que especialmente para la preparación de un compuesto de la fórmula I ópticamente uniforme, se resuelve un racemato respectivo o se parte de un material de partida ópticamente uniforme; y en su caso para la preparación de un racemato individual de un compuesto de la

fórmula I que contenga a lo menos dos centros asimétricos, se procede por separación de una mezcla diastereómera respectiva.

5. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, en todos los casos, para la preparación de una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, se trata la base libre respectiva con un ácido inorgánico u orgánico.

10. 7.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque, especialmente, para la preparación de 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol, se somete a desdoblamiento ácido de éter la 4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina.

15. 8.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque, particularmente para la preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol, se somete a un desdoblamiento ácido de éter la 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metilisoquinolina.

20. 9.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque especialmente para la preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-7-isoquinolinol, se somete a metilación el 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinol.

25. 10.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque particularmente para la preparación de la 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-2-metil-isoquinolina, se somete a metilación la 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-isoquinolina.

5. 11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque especialmente para la preparación de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-7metoxi-2-metil-isoquinolina, se somete a ciclización el alcohol 3,4-dicloro-alfa- $\left\{ \left[\text{(m-metoxibencil)-metilamino} \right] \text{metil} \right\}$ bencílico

12. Un procedimiento para la preparación de derivados de isoquinolina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 67 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Enero de 1970

p.a. ' JAIME ISERN

p.p.


Firmado: JOSE F. NIETO