

419345



P.- 55.627

M-295 385-S

419345

MEMORIA DESCRIPTIVA

F. C. 15-1-75

Int. Cl.²: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de E. R. SQUIBB & SONS, INC.

entidad norteamericana

establecida en Lawrenceville-Princeton Road, Princeton,
Nueva Jersey 08540, Estados Unidos de América

por: "UN METODO PARA PREPARAR OCTAHIDROARILISOQUINOLINAS"

(Clase Internacional C07d)

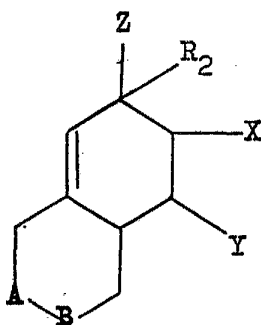
24.11.73.

419345



Esta invención se refiere a reactivos depresores de la tensión sanguínea, reactivos anti-inflamatorios, agentes antianginosos y agentes antiarrítmicos, de la fórmula general siguiente:

5



10

I

15

20

25

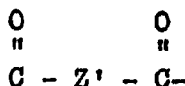
24.11.73.

en la que -A-B- es alternativamente $-\text{CH}_2-\text{NR}_2-$, Z es fenilo, fenilo sustituido (donde dicho sustituyente es alcoholo inferior, alcoxilo inferior, nitro, halógeno, trifluorometilo, ciano, carbo-alcoxi inferior, carboxi, etc), naftaleno, heterociclo de tipo aromático tal como piridina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, tiazol, etc., R_1 y R_2 son hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, aril-alcoholo inferior, aril-alqueno inferior y heterociclilo, X e Y son hidrógeno, carboxilo, carboxamido, carbo-alcoxi inferior, carbonilo, nitro, hidroxilo, ciano, amino, mono- y di-alcoholo inferior-amino, hidroximetilo, aciloxi inferior-metilo, alcoxi inferior-metilo, aminometilo, arilsulfonoximetilo o halometilo; X puede estar unido a Y para dar lugar

419345



a sistemas de anillo en los que X-Y es



5 donde Z' es oxígeno, azufre, -CH=CH, -CH₂- ó -CH₂-CH₂-,
ó -CH₂-Z²-CH₂-, donde Z² es oxígeno, azufre, -CH=CH-,
-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -NH- ó -NR-, donde R es alcoholo infe-
rior, arilo, o aril-alcoholo inferior, y sus sales far-
macéuticamente aceptables (por ej. clorhidrato, sulfa-
to, fosfato, acetato, citrato, etc).

10 Esta invención comprende además métodos
para preparar dichos compuestos, las composiciones que
contienen dichos compuestos, y métodos para usar dichas
composiciones.

15 La expresión alcoholo inferior quiere de-
cir un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada de
desde uno a ocho átomos de carbono.

20 La expresión alcoxi inferior quiere decir
un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada, de des-
de uno a ocho átomos de carbono, unido directamente a
un átomo de oxígeno.

La expresión arilo quiere decir fenilo,
naftilo, y fenilo o naftilo sustituidos.

La expresión "sustituído", cuando se apli-
ca a fenilo o arilo, incluye uno o dos sustituyentes
que pueden ser iguales o diferentes, y que están selec-

25
24.11.73.

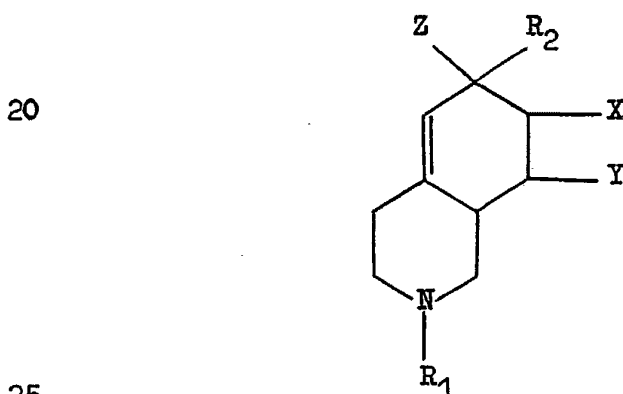


cionados del grupo de alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno, trifluorometilo, ciano, carboalcoxi inferior y carboxi.

5 Los compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas isómeras, tales como formas estereoisómeras, formas endo y exo, etc. Se considera que todos estos isómeros están comprendidos en el objeto de la presente invención.

10 Los compuestos preferidos de esta invención son aquellos en los que los grupos funcionales son $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, X e Y son carboxi, hidroxilmetilo, y tomados juntos forman $-CH_2\underset{\text{CH}_3}{N}-CH_2-$, y Z es fenilo y metoxifenilo.

15 Estan comprendidas en la fórmula general I las 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-aryl-isoquinoleínas de la fórmula



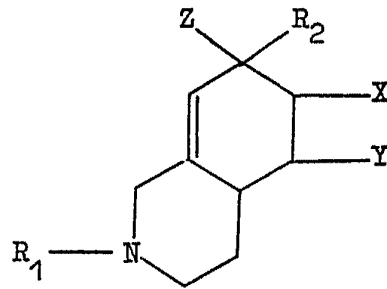
II

24.11.73.



y las 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-aryl-isoquinoleínas
de la fórmula

5

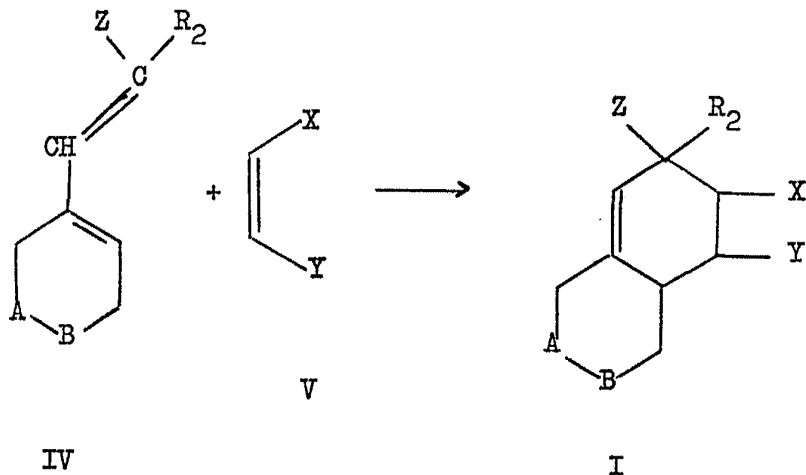


III

siendo la diferencia entre las fórmulas estructurales
II y la III la alternancia del grupo amino ($R_1-N <$)
y el grupo metileno adyacente en la parte del resto de
piperidina del sistema de anillo, que está definida en
la fórmula general I por los símbolos A y B.

Los productos de la invención se preparan
según la reacción general siguiente:

20



IV

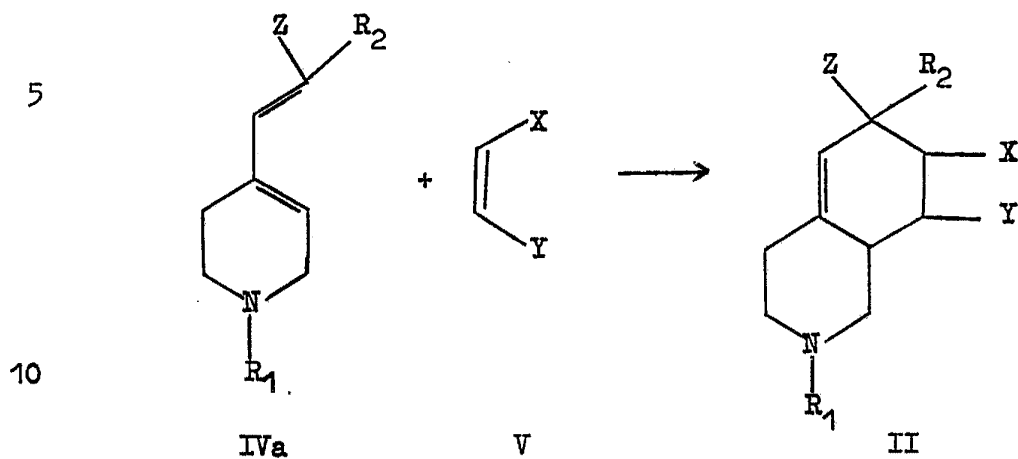
I

25

24.11.73.

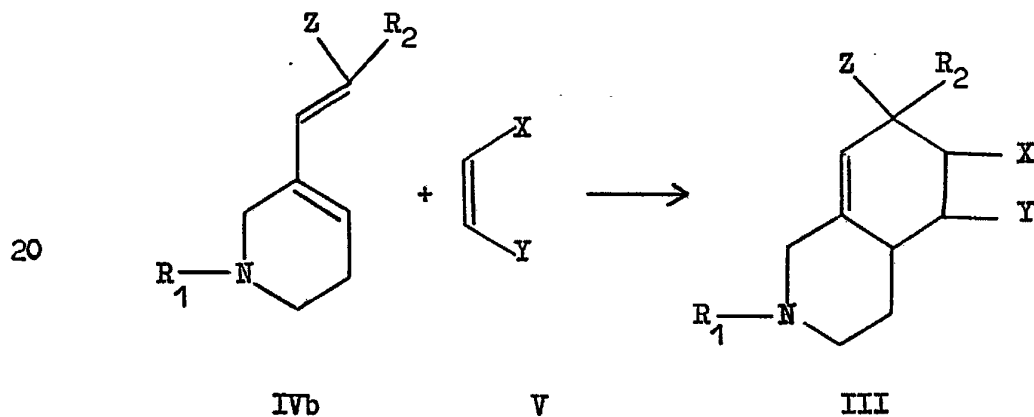


En el caso de las 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-aryl-isoquinoleínas, la reacción general tiene lugar del modo más específico:



15

En el caso de los productos de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-aryl-isoquinoleína, la reacción general toma la forma más específica:



25

24.11.73. donde los símbolos A-B, X, Y, Z y R₂ son como se han de

419345

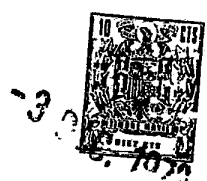


5 finido anteriormente, y R_1 es como se ha definido anteriormente, excluyendo hidrógeno. En adelante, los materiales de partida representados por la fórmula estructural IV se denominarán "dienos", y los materiales de par
tida representados por la fórmula estructural V se deno
minarán "dienófilos", de acuerdo con la terminología
usada en relación con la reacción de Diels-Alder, que
es la base de la reacción $IV+V \longrightarrow I$.

10 La reacción se efectúa en general en una
mezcla de ácido alcanóico inferior-anhídrido de ácido
alcanóico inferior, tal como ácido acético-anhídrido
acético, ácido butírico-anhídrido butírico, ácido acé-
tico-anhídrido propiónico, etc, en un intervalo de tem-
peraturas de desde aproximadamente 75°C a aproximada-
15 mente 175°C, y preferiblemente de 120°C a 140°C. Las
velocidades de reacción varían considerablemente; sin
embargo, las reacciones pueden seguirse por medio de
cromatografía de capa fina, y se continúan hasta que
son completas, lo que usualmente tiene lugar en un pe-
20 ríodo de no más de 24 horas.

25 Se dan dienófilos típicos que pueden em-
plearse en el procedimiento de esta invención en Reac-
ciones Orgánicas, Vol. IV, pág. 2-3, e incluyen el an-
hídrido maleico, ácido maleico, ácido fumárico, malea-
to de dietilo, fumarato de dietilo, maleimida, maleimi
24.11.73.

419345



das N-sustituídas, acrilonitrilo, acrilato de etilo, ácido acrílico, etc.

Los dienos se hacen reaccionar usualmente en forma de una sal de un ácido fuerte, por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluensulfónico, etc. El grupo amino del dieno tiene que estar trisustituído. Así pues, R_1 tiene que ser distinto de hidrógeno. Son algunos ejemplos típicos de dienos que pueden emplearse en el procedimiento de esta invención son la 1-metil-4-estiril-1,2,5,6-tetrahidropiridina, la 1-bencil-4-p-metoxiestiril-1,2,5,6-tetrahidropiridina, 1-alcohol-4-p-nitroestiril-1,2,5,6-tetrahidropiridina (estructura IVa) y la 1-metil-5-estiril-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1-bencil-5-p-metoxiestiril-1,2,3,6-tetrahidropiridina y 1-alcohol-5-p-nitroestiril-1,2,3,6-tetrahidropiridina (estructura IVb).

En la puesta en práctica del procedimiento inicial de esta invención se emplea una amina terciaria (R_1 en el dieno es distinto de hidrógeno). Para obtener las aminas secundarias útiles, o compuestos que se preparan fácilmente a partir de aminas secundarias, se emplea una bencilamina terciaria (R_1 es bencilo) en la reacción Diels-Alder, y se separa empleando una cantidad catalítica de paladio sobre carbón vegetal en un disolvente orgánico, tal como etanol, en presencia de

25
24.11.73.

419345



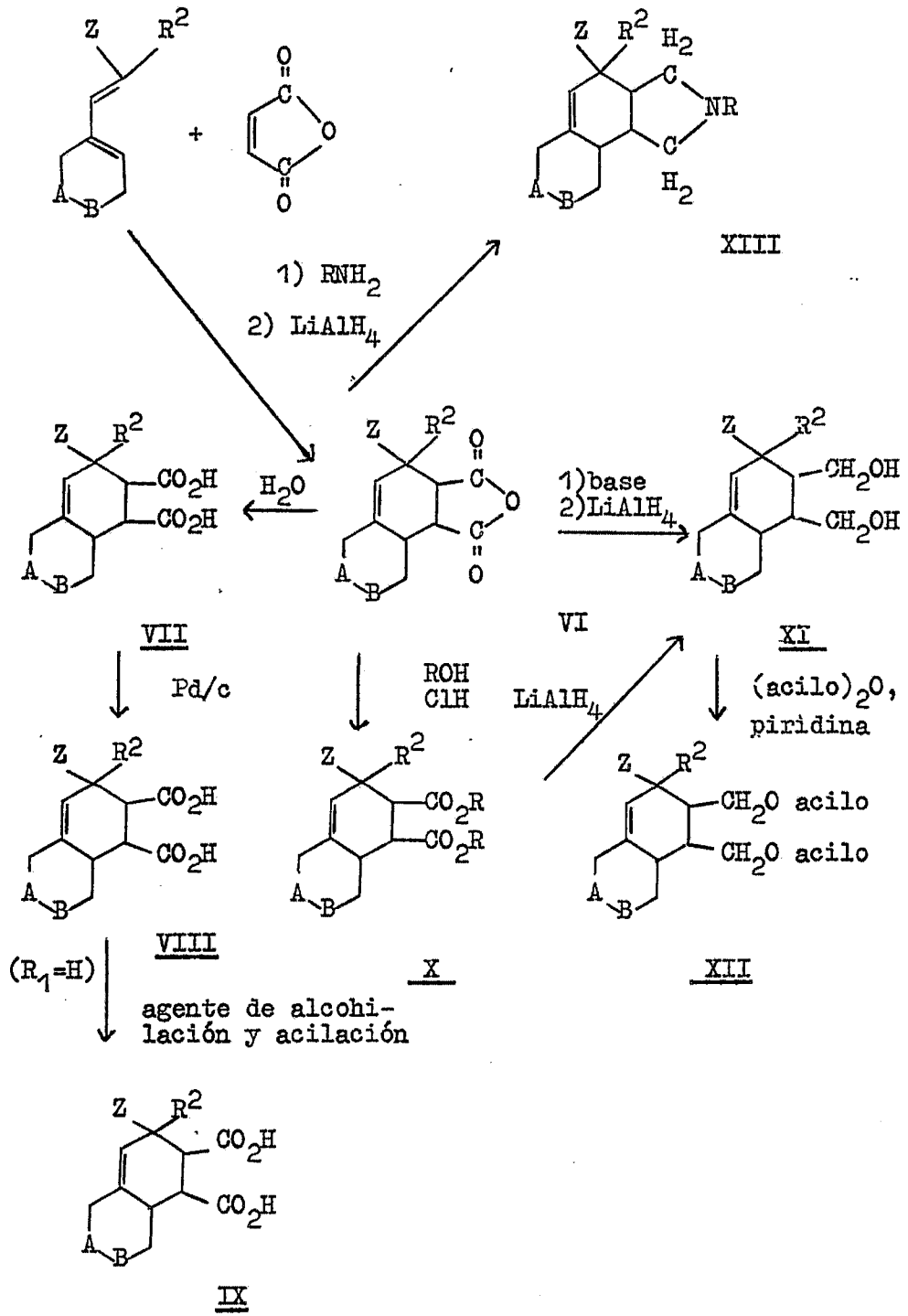
hidrógeno. Esta reacción es de especial interés, ya que sería de esperar que el doble enlace fuera reducido simultáneamente; sin embargo, no es este el caso, y se obtienen altos rendimientos de olefina desbencilada.

5 Las aminas secundarias resultantes se convierten en otras aminas terciarias útiles por alcoholación, usando agentes alcoholantes tales como el sulfato de dimetilo, yoduro de metilo, etc., o en amidas por acilación, usando agentes acilantes tales como el cloruro de acetilo, anhídrido propiónico, etc.

10 Además, algunos de los productos aductos de Diels-Alder de la invención pueden convertirse en otros productos útiles de la invención. Así, el producto (VI) formado por reacción del anhídrido maleico dienófilo y un dieno del tipo IV, puede convertirse en otros productos útiles de la invención (VII-XIII) según la siguiente secuencia de reacción:

24.11.73.

419345



24.11.73.

419345



La conversión de los productos de Diels-Alder en otros compuestos útiles de esta invención se consigue también empleando los siguientes procedimientos químicos típicos.

5 Así, cuando X y/o Y son grupos carboalcoxi, carbonilo o carboxi, una reducción con LiAlH_4 da el alcohol correspondiente (Gaylord, "Reductions with Complex Metal Hydrides" or Organic Reactions, VI, p. 469, Wiley).

10 Cuando X y/o Y son carboxamido, ciano, imino ó imido, las reducciones con LiAlH_4 causan la formación de la amina correspondiente.

15 Los alcoholes y aminas anteriormente formados pueden convertirse en los correspondientes ésteres y amidas por reacción con un anhídrido $[(\text{RCO})_2\text{O}]$ en piridina. (Shriner y Fuson, "Identifications of Organic Compounds", p. 165 y 177).

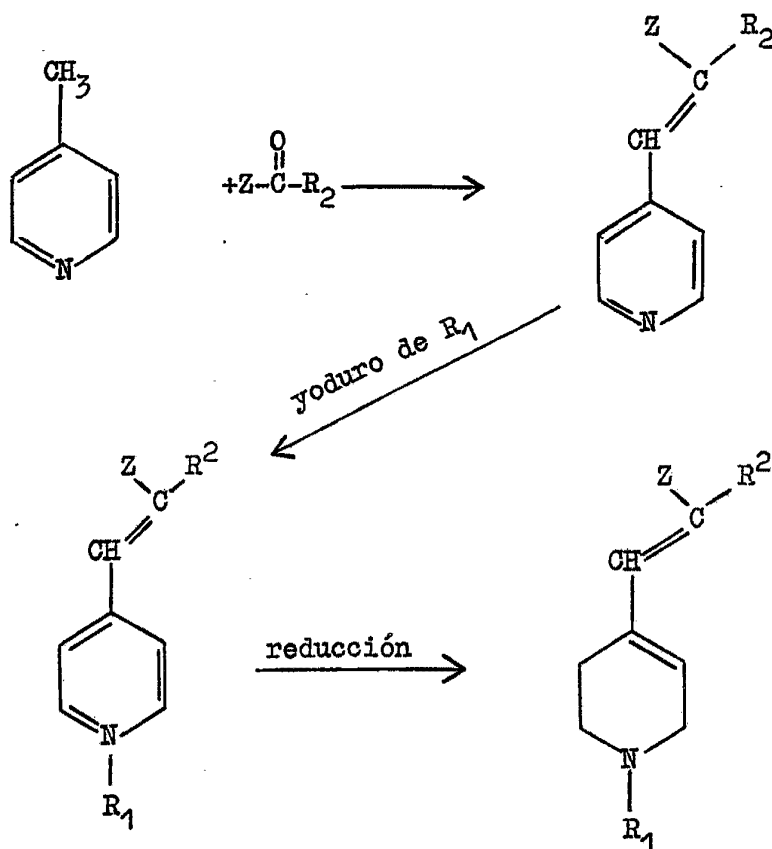
20 El aducto de Diels-Alder de anhídrido maleico puede hacerse reaccionar con una amina, con agua o con un alcohol (ROH) según las condiciones de reacción, para dar una imida, ácido dicarboxílico (agua y calor), ácido carboxílico monoesterificado (ROH y calor) o diéster (ROH, ClH y calor) (Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds", Vol. IB, p. 974, Elsevier).

25
24.11.73.

Los dienos de la fórmula IVa pueden pre-



Dararse según la siguiente secuencia de reacción:



que se ilustra en los Ejemplos de modo más completo.

Los dienos de la fórmula IVb se preparan según los procedimientos que se muestran en el Journal of the American Chemical Society, 78, 674 (1956), y 82, 472 (1960), como se muestra en la siguiente secuencia de reacción:

24.11.73.

419345



Estos compuestos pueden convertirse en alcoholes secundarios Ia por medio de una reducción con borohidruro de sodio en un alcohol acuoso, o en alcoholes terciarios Ib por medio de una reacción de Grignard típica. Los al
5 coholes se deshidratan empleando una mezcla de ácido clorhídrico-ácido acético a reflujo, y después se cuaternizan con un yoduro de alcohilo usando un nitrito como disolvente. Los compuestos del tipo II que se obtienen se reducen de nuevo con borohidruro de sodio en un
10 alcohol acuoso para dar compuestos del tipo IVb.

Esta invención ilustra los procedimientos que permiten hacer reaccionar compuestos del tipo IVa y IVb con la mayoría de los dienófilos, y obtener el aduc
to de Diels-Alder deseado.

15 La mayoría de los dienófilos son, o bien de naturaleza ácida, tal como el anhídrido maleico, ácido acrílico, ácido fumárico, etc., o neutros, tal como la N-fenilmaleimida, el acrilato de etilo, el acrilonitrilo, fumarato de dimetilo, etc. Se ha encontrado que
20 los dienófilos de naturaleza ácida reaccionan en muchos casos con compuestos del tipo IVa y IVb sólo cuando los compuestos de tipo IVa y IVb se hacen reaccionar en forma de una sal de un ácido fuerte. Aunque este requerimiento no es necesario para los dienófilos neutros, se
25 ha encontrado en general que cuando se usan sales de

24.11.73.

419345

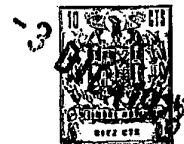


ácidos fuertes, tales como clorhidratos, sulfatos, etc., se consiguen reacciones más limpias.

Se ha encontrado que las 1,2,3,4,4a,5,6,7-
-octahidro-7-aril-isoquinoleínas y las 1,2,3,4,6,7,8,8a-
5 -octahidro-6-aril-isoquinoleínas de esta invención, y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente accepta
bles, son muy útiles como agentes anti-inflamatorios, agentes depresores de la presión sanguínea, agentes anti-
tianginosos y agentes antiarrítmicos en los mamíferos,
10 tales como el ganado vacuno, perros, ovejás, etc., cuando se administran en proporciones comprendidas entre aproximadamente 0,3 mg y aproximadamente 15 mg. por kg. de peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferido para lograr resultados óptimos sería desde
15 aproximadamente 0,6 mg. hasta aproximadamente 10 mg. por kg. de peso corporal por día, y se emplean unidades de dosificación tales que se administra un total de des
de aproximadamente 20 mg. hasta aproximadamente 280 mg. de ingrediente activo para un individuo de aproximada-
20 mente 70 kg. de peso corporal en un período de 24 horas, y preferiblemente de 40 mg. a 140 mg. Los compuestos de la presente invención, en las dosis descritas, se han de administrar por vía oral; no obstante pueden emplear
se otras vías, tales como la rectal, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

25
24.11.73.

419345



Los compuestos activos de la presente invención se administran por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con un excipiente comestible y asimilable, o pueden introducirse en cápsulas de gelatina blandas o duras, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para su administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos de esta invención pueden incorporarse a excipientes y usarse en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar, y similares. Estas composiciones y preparaciones han de contener al menos 0,1% de compuesto activo. Naturalmente, el tanto por ciento en las composiciones y preparaciones puede variar, y convenientemente puede estar entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 75% o más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en estas composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosis adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación oral contiene entre aproximadamente 5 y 250 miligramos de compuesto activo.

Las tabletas, los comprimidos, las píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo si

24.11.73.

419345



5 guiente: un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un agente de desintegración tal como el almidón de patata, almidón de maíz, ácido
10 algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo antedicho, un excipiente líquido tal como un aceite graso. Puede haber presentes otros diversos materiales, como recubrimientos, o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación, de modo que, por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar, o ambas. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, metil y propil parabens como conservadores, un colorante
15 y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja. Naturalmente, cualquier material usado para preparar cualquier forma unitaria de dosificación ha de ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

25
24.11.73.

La invención se describirá con mayor de-

419345



talle en conjunción con los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-estirilpi-
5 ridina.

a) A una disolución de 20 g. (0,1 mol) de
alfa-(3-piridil)-acetofenona (JACS 82, 472 (1960)) en
150 ml. de etanol acuoso al 50%, a 35-40°C, se le añaden
3,8 g (0,1 mol) de borohidruro de sodio en porciones
10 (con enfriamiento hasta por debajo de 40°C). Se continúa la agitación hasta que la temperatura de reacción
desciende a 35°C. Después se añade agua y se filtra el
carbinol crudo (20 g.).

b) Una mezcla de 2-(3-piridil)-1-feniletanol
15 crudo (20 g.), ácido acético glacial (200 ml.) y
HCl concentrado (50 ml.) se somete a reflujo durante 16
horas, y después se evapora hasta sequedad en vacío. El
clorhidrato aceitoso se recoge en agua, se somete a extracción
con éter y cloruro de metileno, y después se
20 libera con bicarbonato. La extracción (CH₂Cl₂) y el se-
cado (K₂CO₃) dan 13 g. de beta-(3-piridil)estireno.

c) Sin purificación, se trata beta-(3-pi-
ridil)estireno con 10 ml. de yoduro de metilo en 100 ml.
de etanol absoluto a 40°C durante unos minutos, y después
25 se enfría. La adición de éter provoca la separa-

24.11.73.

419345



ción de 10,4 g. del metilyoduro cristalino (32%).

5 d) Una disolución de metilyoduro de beta-(3-piridil)estireno, (10,4 g., 0,032 moles) en 200 ml. de metanol acuoso al 50% y a 40°C se trata en porciones con 6,0 g. (0,16 moles) de borohidruro de sodio, y después se agita a 35°C durante 2 horas. La mezcla se enfría y se somete a extracción con éter, se seca (KOH y K_2CO_3), y se evapora, produciendo 6,0 g(94%) de un aceite amarillo que cristaliza lentamente a 0°C.

10 e) Se prepara clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-3-estiril-1-metilpiridina tratando la base libre (25 g.), en 400 ml. de isopropanol, con HCl concentrado en isopropanol. El enfriamiento a 0°C da, por secado de la sal filtrada en vacío, 28 g. (95%) del compuesto del epígrafe.

15 Una muestra de 10 g. del clorhidrato crudo se recrystaliza dos veces para dar una muestra analítica (3,3 g., 31%), de p. de f. 237-238°C.

20 Anal. Calculado para $C_{14}H_{17}N.HCl$: C 71,33; H 7,70;
N 5,94; Cl 15,04
Encontrado : C 71,47; H 7,94;
N 5,93; Cl 15,09

Ejemplos 2-5

25 Según el método del Ejemplo 1, sustituyendo la alfa-(3-piridil)acetofenona por los siguientes
24.11.73.

419345



compuestos:

alfa-(3-piridil)-m-isopropilacetofenona,
alfa-(3-piridil)-o-cloropropilacetofenona,
alfa-(3-piridil)-p-trifluorometilacetofenona, y
5 alfa-(3-piridil)-p-carbometoxiacetofenona,

se obtienen los clorhidratos de:

1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-m-isopropilestirilpiridina,

1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-o-cloroestirilpiridina,

1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-p-trifluorometilestirilpi-
10 ridina, y

1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-p-carbometoxiestirilpiri-
dina, respectivamente.

Ejemplos 6-9

Según el método del Ejemplo 1, si el yo-
15 duro de metilo se sustituye por los compuestos siguien-
tes:

yoduro de etilo,

yoduro de fenetilo,

yoduro de isopropilo, y

20 yoduro de bencilo,

se obtienen los clorhidratos de:

1,2,3,6-tetrahidro-1-etil-5-estirilpiridina,

1,2,3,6-tetrahidro-1-fenetil-5-estirilpiridina,

1,2,3,6-tetrahidro-1-isopropil-5-estirilpiridina, y

25 1,2,3,6-tetrahidro-1-bencil-5-estirilpiridina, respec-

24.11.73.

419345



tivamente.

Ejemplo 10

Clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-5-(p-metoxiestiril)-
-1-metilpiridina

5 a) A una disolución de 3 moles de diiso-
propilamida de litio en 3 litros de éter se le añaden
3 moles de beta-picolina. Al cabo de 1/2 hora, se añade
gota a gota una disolución de 1 mol de anisato de meti-
lo en éter. Después de 1 hora bajo reflujo, la mezcla
10 se enfría y se descompone con agua. Una vez disuelto to-
do el litio se separan las capas. Las capas orgánicas
se lavan con agua, se secan (sulfato de magnesio) y se
destilan. El producto se recoge a 155-165°C a 0,3 mm.
Hg y se recristaliza en benceno-éter de petróleo, pro-
15 duciendo 88 g. (39%) de 4-metoxi-alfa-(3-piridil)-aceto-
fenona. (Miller, Osuch, Goldberg y Levine, JACS, 78,
674 (1956), y Reynolds y Levine, JACS, 82, 472 (1960)).

20 b) A una disolución de 25 g. (0,11 moles)
de la acetofenona anterior en 250 ml. de etanol acuoso
al 50%, con agitación en un baño de hielo se le añaden
4,2 g. (0,11 moles) de borohidruro de sodio en porcio-
nes ($T \leq 30^{\circ}\text{C}$). Se agita durante 1 hora a temperatura
ambiente. Se añade agua, y la filtración proporciona
22 g. (88%) de 1-(4-metoxifenil)-2-(3-piridil)-etanol.

25 c) Una disolución de 58 g. (0,253 moles)

24.11.73.

419345



del alcohol anterior en 600 ml. de ácido acético gla-
cial y 150 ml. de ácido clorhídrico se agita, bajo re-
flujo, durante toda la noche. La disolución se enfría
y se evapora en vacío. Se añade benceno y se evapora
5 dos veces. El residuo sólido amarillo se disuelve en
agua y se somete a extracción con éter, diclorometano,
y de nuevo con éter, para separar las impurezas. La ca
pa acuosa se hace básica con bicarbonato de sodio y se
somete a extracción con diclorometano. Las capas orgá-
10 nicas se secan (carbonato de sodio) y se evaporan, dan-
do un rendimiento cuantitativo de 3-(p-metoxiestiril)pi-
ridina.

d) El estireno anterior (53 g., 0,253 mo-
les) se disuelve en 350 ml. de acetonitrilo con calenta-
15 miento. Se añade gota a gota yoduro de metilo (0,9 mo-
les), durante 15 minutos y con agitación. La mezcla se
somete a reflujo durante 1 hora y se enfría hasta la
temperatura ambiente. Se añade éter, y la disolución se
deja reposar durante la noche en una habitación fría.
20 Por filtración se obtienen 55,6 g. (63%) de metilyodu-
ro de 3-(p-metoxiestiril)-piridina cristalino.

e) A 55,6 g. (0,157 moles) del metilyodu-
ro anterior en 1 litro de metanol acuoso al 50% se aña
den, con agitación, 18 g. (0,47 moles) de borohidru-
25 ro de sodio en porciones, durante 1 hora ($T < 35^{\circ}C$). La

24.11.73.

419345



mezcla se agita durante 1 hora. Se añade agua y se filtra el sólido blanco. Este sólido se disuelve en éter y se seca (sulfato de magnesio). La evaporación en vacío produce 27,5 g. de 1,2,3,6-tetrahidro-5-(p-metoxiestiril)-1-metilpiridina. La capa acuosa se somete a extracción con éter. Se seca la capa orgánica (sulfato de magnesio) y se evapora, para producir 5 g. más del producto.

f) Una muestra de 5 g. de la tetrahidropiridina anterior se disuelve en éter. Se añade, con agitación, ácido clorhídrico en isopropanol-éter hasta que la disolución es ácida al papel pH. Se filtra el sólido blanco y se obtienen 5,5 g. (85%) de clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-5-(p-metoxiestiril)-1-metilpiridina.

La recristalización de 5,5 g. en isopropanol-éter da una muestra analítica, de 1,7 g., p. de f. 177-187°C (d).

Anal. Calculado para $C_{15}H_{19}NO.HCl$: C 67,79; H 7,59;
N 5,27; Cl 13,34.

Encontrado : C 67,92; H 7,38;
N 5,05; Cl 13,11

Ejemplo 11

3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahidro-4-(p-metoxifenil)-2,7-dimetil-2H-pirroló[3,4-f]isoquinoleína-1,3-diona.

Una disolución de 15 g. (0,065 moles) de
24.11.73.

419345



1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-p-metoxiestirilpiridina
(base libre), 15 g. de N-metilmaleimida, 150 ml. de to-
lueno y 20 mg. de hidroquinona se somete a reflujo duran-
te la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución
5 se deja enfriar y se evapora. Se añade benceno y se eva-
pora dos veces. Se añade agua, y el aceite se extrae
con benceno. Las capas orgánicas se evaporan. El resi-
duo cristaliza, y la filtración y el lavado con éter da
10 7,85 g. de 3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahidro-4-(p-metoxife-
nil)-2,7-dimetil-2H-pirrolol[3,4-f]isoquinoleína-1,3-dio-
na. La cromatografía de las aguas madres sobre alúmina
básica (actividad II) produce 3,2 g. más de cristales
(50%). La recrystalización de 1,8 g. en diclorometano-
-hexano da la muestra analítica, de 1,3 g., de p. de f.
15 129-130°C.

Anal. Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_3$: C 70,56; H 7,11;
N 8,23.

Encontrado : C 70,67; H 7,00;
N 7,94

20

Ejemplo 12

Clorhidrato de ácido 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-
-7-fenil-5,6-isoquinoleindicarboxílico.

Se trata 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-es-
tirilpiridina (23 g., 0,098 moles) y anhídrido maleico
25 (60 g., 0,61 moles) en 400 ml. de una mezcla 1:1 de an-

24.11.73.

419345



hídrido acético y ácido acético, con unos cristales de hidroquinona, se lleva a reflujo durante unos minutos, y después se enfría a temperatura ambiente en un período de 1,5 horas. Se añade benceno (1,5 litros) a la mezcla oscura, y el precipitado negro gomoso se tritura hasta que es granular. Tras filtración y lavado minucioso con benceno, el sólido se pone en suspensión en agua durante la noche, y después se calienta durante 4 horas sobre vapor de agua. Se añade un carbón decolorante, se filtra la mezcla caliente, y la disolución oscura se evapora en vacío hasta formar un aceite viscoso. La cristalización en aproximadamente 200 ml. de isopropanol da 11 g. de aducto (32%), un sólo isómero a juzgar por su espectro de RMN. Dos recristalizaciones dan una muestra analítica, p. de f. 218-223°C (desc.).

Anál. Calculado para $C_{18}H_{21}O_4N.HCl$: C 61,45; H 6,30;
N 3,98; Cl 10,08
Encontrado : C 61,27; H 6,15;
N 3,95; Cl 10,14.

20 Ejemplos 13-17

Según el método del Ejemplo 12, si el anhídrido maleico se sustituye por los compuestos siguientes:

ácido acrílico,
acrilonitrilo,

25
24.11.73.

419345



acrilato de etilo,
nitroetileno, y
p-quinona

se obtienen los clorhidratos de:

- 5 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-6-carboxiisoquinoleína,
1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-6-cianoisoquinoleína,
1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-6-carboetoxiisoquinoleína,
10 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-6-nitro-isoquinoleína, y
1,2,3,4,6,6a,7,10,10a,10b-decahidro-3-metil-6-fenil-benzo[f]isoquinoleína-7,10-diona, respectivamente.

15

Ejemplo 18

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-5,6-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo.

Una disolución de 18,5 g. de aducto de Diels-Alder del Ejemplo 12 en 1 litro de metanol, con 20 ml. de ácido clorhídrico en isopropanol, se somete a reflujo durante la noche. La disolución se enfría y se evapora. El residuo se disuelve en agua. Este se hace básico con disolución de hidróxido de sodio al 10% y se somete a extracción con diclorometano. Las capas orgánicas se secan (carbonato de potasio) y se evaporan, pro-
25
24.11.73.

419345



duciendo 12 g. (63%) de diéster aceitoso.

Ejemplo 19

Según el método del Ejemplo 18, si se sustituye el metanol por los compuestos siguientes:

5 etanol y 2-metilpropanol,
se obtiene el correspondiente carboxilato de dietilo y de di-2-metilpropilo.

Ejemplo 20

10 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol

Una disolución de 12 g. (0,035 moles) del diéster del Ejemplo 18 en 70 ml. de diclorometano:éter (1:1) se añade a una suspensión de 2,66 g. (0,07 moles) de hidruro de aluminio y litio en 300 ml. de diclorometano:éter (1:1), con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se somete a reflujo durante 4 horas y se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade disolución saturada de carbonato de sodio hasta que la mezcla se vuelve blanca. Esta se filtra y los sólidos
15 se lavan con diclorometano y etanol al 10% en diclorometano. Los filtrados se evaporan, produciendo 8,3 g. de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol. La cristalización en acetato de etilo produce 3,6 g. (35%) de diol puro.

25
24.11.73.

La recristalización de 1,5 g. en metanol

419345



-acetato de etilo da la muestra analítica, de 1 g., p.
de f. 175-17720.

Anál. Calculado para $C_{18}H_{25}NO_2$: C 75,22; H 8,77; N 4,87.

Encontrado : C 75,09; H 9,00; N 4,59

5

Ejemplos 21-23

Según el método del Ejemplo 30, si se sus-
tituye el 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-
-5,6-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo por los com-
puestos siguientes:

10

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-etil-7-m-cloro-fenil-5,6-
-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo,

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-o-metilfenil-6-cia
no-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo, y

15

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-bencil-7-m-trifluorometil-
fenil-5,6-diciano-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo,
se obtiene:

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-etil-7-m-clorofenil-5,6-
-isoquinoleindimetanol,

20

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-o-metilfenil-6-ami
nometil-isoquinoleínadimetanol, y

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-bencil-7-m-trifluorometil-
fenil-6,7-diaminometil-isoquinoleindimetanol, respecti-
vamente.

Ejemplo 24

25

Clorhidrato del éster de diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-

24.11.73.

419345



-octahidro-2-metil-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol.

5 A una disolución de 36 g. (0,013 moles) del compuesto preparado en el Ejemplo 20 en 40 ml. de piridina, a 0°C, se añaden gota a gota 20 ml. de anhídrido acético con agitación. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se evapora. El residuo se disuelve en éter y se agita con disolución de bicarbonato de sodio saturada durante 1/2 hora. Se separan las capas y
10 la capa acuosa se somete a extracción con éter. Las capas orgánicas se secan (sulfato de magnesio) y se evaporan, produciendo 4 g. (83%) de éster de diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-2-metil-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol.

15 El éster de diacetato se disuelve en éter, y se añade ácido clorhídrico en alcohol isopropílico-éter hasta que la disolución es ácida al papel pH. Se filtra la disolución, y el sólido se recrystaliza en alcohol isopropílico-éter dando 3,2 g. (72%) de la sal clorhidrato.
20

La recrystalización de 2 g. en alcohol isopropílico-éter da una muestra analítica, de 1,5 g. p. de f. 181-182°C.

24.11.73.

419345



Anál. Calculado para $C_{22}H_{30}NO_4Cl$: C 64,78; H 7,41;

N 3,43; Cl 8,69

Encontrado : C 64,82; H 7,16

N 3,38; Cl 8,75

5

Ejemplo 25

Clorhidrato de éster de diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-
-octahidro-7-(p-metoxifenil)-2-metil-5,6-isoquinoleindi-
metanol.

10 a) Una disolución de 16 g (0,06 moles) de
1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-5-p-metoxiestirilpiridina,
37 g. de anhídrido maleico triturado, 130 ml. de ácido
acético glacial, 130 ml. de anhídrido acético, y 50 mg.
de hidroquinona, se somete a reflujo bajo atmósfera de
15 nitrógeno durante 1/2 hora. La disolución se deja en-
friar y se evapora hasta formar un aceite. Se añade ben-
ceno y se evapora dos veces. El aducto de Diels-Alder
crudo se disuelve en 500 ml. de metanol y 20 ml. de áci-
do clorhídrico en isopropanol, y se somete a reflujo du-
rante 18 horas. Se deja que la disolución se enfríe y
20 se evapore. El residuo se disuelve en agua y se somete
a extracción con éter y diclorometano. La capa acuosa
se hace básica con hidróxido de sodio al 10%, y se so-
mete a extracción con diclorometano. Estas capas orgáni-
cas se secan (carbonato de sodio) y se evaporan, produ-
ciendo 10 g. del diéster. Las capas orgánicas de la pri-

25
24.11.73.

419345



mera extracción se evaporan, y el residuo se disuelve en agua y se extrae con éter. La parte acuosa se hace básica y se somete a extracción como anteriormente, para producir 9,4 g. más (86%) del diéster.

5 b) Una disolución de 15 g. (0,04 moles) del diéster en 100 ml. de diclorometano:éter (1:1) se añade a una suspensión de 3,14 g. de hidruro de litio y aluminio en 300 ml. de diclorometano:éter (1:1), con
10 somete a reflujo durante 4 horas y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añade disolución saturada de carbonato de sodio hasta que la disolución se vuelve blanca. Se filtra y los sólidos se lavan con diclorometano y etanol al 10% en diclorometano. Los filtrados se
15 evaporan, produciendo, respectivamente, 7 g y 4 g (85%) de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-(p-metoxifenil)-2-metil-5,6-isoquinoleindimetanol crudo.

 c) A una disolución de 4,3 g. (0,0135 moles) de isoquinoleindimetanol puro, que se obtiene por
20 cromatografía de la muestra de 7 g. sobre alúmina básica (actividad III) en 40 ml. de piridina a 0°C, se le añaden 20 ml. de anhídrido acético, gota a gota. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C, y durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora la disolución, y se añade benceno y se evapora dos veces. El residuo se
25

24.11.73.



disuelve en éter y se agita durante 1/2 hora con disolu-
 ción saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se se-
 paran, y la porción acuosa se somete a extracción con
 éter. Las capas orgánicas se secan (sulfato de magnesio)
 5 y se evaporan, dando 4 g. (74%) de diéster de acetato
 de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-(p-metoxifenil)-2-metil-
 -5,6-isoquinoleindimetanol. Una muestra de 4 g. se di-
 suelve en éter, y se añade ácido clorhídrico en isopro-
 panol-éter hasta que la disolución es ácida al papel pH.
 10 Se filtra el sólido, y su recristalización en isopropa-
 nol-éter produce 4,4 g (100%) del clorhidrato.

La recristalización en isopropanol-éter
 da una muestra analítica de 2,4 g., p. de f. 164-165°C.

Anál. Calculado para $C_{23}H_{32}NO_5Cl$: C 63,07; H 7,36;
 15 N 3,20; Cl 8,09
 Encontrado : C 62,67; H 7,06;
 N 3,05 ; Cl 8,20.

Ejemplo 26

20 1,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,7-
-dimetil-2H-pirrolo[3,4-f]isoquinoleína.

Una disolución de 6,7 g. (0,02 moles) de
 3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahidro-4-(p-metoxifenil)-2,7-dime-
 til-2H-pirrolo[3,4-f]isoquinoleína-1,3-diona en 100 ml.
 de diclorometano-éter (1:1) se añade a una suspensión
 25 de 3 g. (0,08 moles) de hidruro de aluminio y litio en
 24.11.73.

419345



300 ml. de diclorometano-éter (1:1) bajo atmósfera de ni-
trógeno. La mezcla se somete a reflujo durante 18 horas.
Se añade disolución saturada de carbonato de sodio a tem-
peratura ambiente, hasta que la mezcla de reacción se po-
5 ne blanca. Las sales se filtran y se lavan con diclorome-
tano. Los filtrados combinados se evaporan para dar 5,5
g (90%) de 1,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxi-
fenil)-2,7-dimetil-2H-pirrólo[3,4-f]isoquinoleína. Esta
se disuelve en isopropanol-éter, y se añade ácido clor-
10 hídrico en isopropanol hasta que la disolución es ácida
al papel pH. Se añade éter en exceso y se filtra el pro-
ducto sólido blanco.

Ejemplo 27

15 Oxalato de éster de diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-
hidro-7-(p-metoxifenil)-5,6-isoquinoleindimetanol.

Una muestra de 11 g. (0,023 moles) de és-
ter de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-
-7-(p-metoxifenil)-5,6-isoquinoleindimetanol es desbenci-
lada en 200 ml. de etanol absoluto con 1 g. de paladio
20 sobre carbón. Al cabo de 4 días a 2,1 kg/cm² en el apa-
rato de Parr, la muestra se filtra y el catalizador se
lava con etanol. Los filtrados combinados se evaporan.
La cromatografía en columna (alúmina básica, actividad
II en cloroformo) produce aproximadamente 4,6 g. (52%)
25 de diacetato desbencilado, y 4,6 g. del compuesto de ben-
24.11.73.

419345



5 cilo inicial. Una muestra de 2,3 g. (0,006 moles) de este material desbencilado se disuelve en 10 ml. de isopropanol y a continuación se añaden 0,67 g. (0,005 moles) de ácido oxálico. La mezcla se remueve y se calienta ligeramente para disolver el ácido. La adición de éter da aproximadamente 2,5 g. (100%) de sal oxalato del éster de diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-(p-metoxifenil)-5,6-isoquinoleindimetanol cristalina. Una posterior recristalización de 2,5 g. en metanol-isopropanol-
10 -éter da una muestra analíticamente pura, de 0,95 g., p. de f. 105-110°C.

Ejemplos 28-29

Según el método del Ejemplo 27, si se sustituye el éster de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,4a,5,6,
15 7-octahidro-7-(p-metoxifenil)-5,6-isoquinoleindimetanol por los compuestos siguientes:

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol,

1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-fenil-5,6-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo,
20

se obtiene el correspondiente compuesto desbencilado.

Ejemplo 30

Clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxiestiril)-1-metilpiridina.

25
24.11.73.

a. Una muestra de 4-picolina (280 g., 3,0

419345



moles), p-metoxibenzaldehido (410 g., 3,0 moles) y 500 ml. de anhídrido acético, se somete a reflujo durante 24 horas, se enfría, se evapora en vacío, y el residuo se toma en agua y se hace básico con NaOH al 10%. El sólido se filtra y se cristaliza en etanol y agua, dando 350 g. (55%) de la base cruda. La recristalización da 4-(p-metoxiestiril)-piridina pura, p. de f. 128-130°C.

b. 160 g. (0,76 moles) de 4-(p-metoxiestiril)-piridina cruda se calientan en 300 ml. de acetonitrilo para causar la disolución, y después se trata con 100 ml. (2,3 moles) de yoduro de metilo en porciones. La mezcla se somete a reflujo sobre un baño de vapor durante 1 hora, y después se enfría, dando 210 g. (87%) de metilyoduro cristalino.

c. Una disolución de 100 g. (0,31 moles) del metilyoduro en 800 ml. de metanol acuoso se trata a 40°C (con enfriamiento) con 22 g. de borohidruro de sodio, en porciones, y después se agita a 35°C durante 2 horas. La mezcla se enfría y se somete a extracción con éter. El extracto seco (K_2CO_3) se evapora, dando 60 g. de dienoamina cruda (83%).

d. La base libre (60 g.) se recoge en 1 litro de isopropanol, y se trata con HCl en isopropanol en exceso. Al cabo de 16 horas a 0°C se añade éter para completar la cristalización del clorhidrato (53 g., 76%).

25
24.11.73.



e. Una muestra de 10 g. del clorhidrato crudo se recristaliza en isopropanol, y después en isopropanol-metanol, dando 6,4 g. de la muestra analítica, p. de f. 219-221°C.

5

Ejemplos 31-33

Según el método del Ejemplo 30, si se sustituye el p-metoxibenzaldehído por los compuestos siguientes:

- o-clorobenzaldehído,
 10 m-ciano-acetofenona, y
o-etilbenzofenona,

se obtienen los clorhidratos de

- 1,2,3,6-tetrahidro-4-(o-cloroestiril)-1-metilpiridina,
 15 1,2,3,6-tetrahidro-4-beta-metil-m-cianoestiril-1-metilpiridina, y
 1,2,3,6-tetrahidro-4-(o-etilfenil)estiril-1-metilpiridina, respectivamente.

Ejemplos 34-36

20

Según el método del Ejemplo 30, si se sustituye el yoduro de metilo por los compuestos siguientes:

yoduro de etilo, yoduro de fenetilo y yoduro de isopropilo,

25

se obtienen, respectivamente

24.11.73.

419345



- clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxiestiril)-
-1-etilpiridina,
clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxiestiril)-
-2-fenetilpiridina, y
5 clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxiestiril)-
-2-isopropilpiridina.

Ejemplo 37

Clorhidrato de 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxies-
tiril)piridina.

- 10 a. Una muestra de 4-picolina (280 g., 3,0
moles), p-metoxibenzaldehido (410 g., 3,0 moles) y 500
ml. de anhídrido acético, se somete a reflujo durante
24 horas, se enfría, se evapora en vacío, y el residuo
se recoge en agua y se hace básico con hidróxido de so-
15 dio al 10%. El sólido se filtra y se cristaliza en eta-
nol y agua, dando 350 g. (55%) de 4-(p-metoxiestiril)-
-piridina cruda.

- 20 b. El estireno crudo (84 g., 0,4 moles)
en 1 litro de acetonitrilo se calienta para efectuar la
disolución, y después se trata con 80 ml. (0,7 moles)
de cloruro de bencilo, gota a gota, durante 20 minutos.
La mezcla se somete a reflujo durante 3,5 horas bajo at-
mósfera de nitrógeno y se deja enfriar. Los cristales
se filtran (109 g.), y se obtiene una segunda cosecha
25 añadiendo éter al filtrado (9 g., 88%).

24.11.73.

419345



c. La sal de cloruro de bencilo cristali-
na (118 g., 0,35 moles) se disuelve en 1 litro de meta-
nol y se añade borohidruro de sodio (20 g., 0,53 moles)
en porciones, con agitación ($T \leq 35^{\circ}\text{C}$). La mezcla se
5 agita durante 1 hora y el sólido se filtra. El sólido
se disuelve en diclorometano, se seca (carbonato de po-
tasio), y se evapora, produciendo 97 g (90%) de 1-ben-
cil-1,2,3,6-tetrahidro-4-(p-metoxiestiril)-piridina.

d. El tetrahydroestireno (64 g.) se di-
10 suelve en 4 litros de éter y se filtra. Después se aña-
de ácido clorhídrico en isopropanol hasta que la disolu-
ción es ácida al papel pH. El sólido se recristaliza en
etanol, produciendo 50,5 g. (72%) de la sal clorhidrato,
p. de f. $239-254^{\circ}\text{C}$, con descomposición.

15

Ejemplo 38

Clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-estirilpiri-
dina

A una disolución enfriada y agitada de
1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-estirilpiridina (53,6 g.)
20 en éter seco (300 ml.) se le añade isopropanol saturado
con ácido clorhídrico seco, hasta que la precipitación
fue completa. Tras lavado con éter y recristalización en
metanol-éter, el producto se obtiene con un rendimiento
de 68 por ciento, y funde con descomposición a $289,5 -$
25 290°C .

24.11.73.



419345

Ejemplos 39-42

Según el método del Ejemplo 30, si se sustituye la 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-estirilpiridina por los compuestos siguientes:

- 5 1,2,3,6-tetrahidro-1-bencil-o-metil-estirilpiridina,
 1,2,3,6-tetrahidro-1-propil-p-trifluoro-metilestirilpiridina,
 1,2,3,6-tetrahidro-1-pirrol-1-il-m-propiloxiestirilpiridina, y
10 1,2,3,6-tetrahidro-1-tien-2'-il-(p-furan-2'-il)(alfa-metil)-estirilpiridina,

se obtienen los clorhidratos correspondientes.

Ejemplo 43

- 15 Clorhidrato de anhídrido de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7,8-isoquinoleindicarboxílico.

Una disolución de 50 g. de anhídrido maleico y 10 g. de clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidro-1-metil-4-estirilpiridina en 100 ml. de ácido acético y 100 ml. de anhídrido acético burbujeado previamente en toda su masa con nitrógeno seco, se somete a reflujo suave durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra hasta un volumen de 100 ml., y se lava con inundación con 300 ml. de benceno, para separar la mayor parte del disolvente restante. El residuo se tritura varias veces con benceno para dar 17,5 g.

25
24.11.73.

419345



de un producto crudo pardo. Este compuesto no se purifica más. Se refrigera en estado seco para su almacenamiento.

Ejemplos 44-48

5 Según el método del Ejemplo 43, si se sustituye el anhídrido maleico por los compuestos siguientes:

ácido acrílico,
acrilonitrilo,
10 acrilato de etilo
nitroetileno, y
p-quinona,

se obtienen los clorhidratos de:

15 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7-carboxiisoquinoleína,
1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7-ciano-
-isoquinoleína,
1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7-carboetoxiisoquinoleína,
20 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7-nitro-
-isoquinoleína, y
1,2,3,4,6,6a,7,10,10a,10b-decahidro-2-metil-6-fenil-
-benzo[h]isoquinolein-7,10-diona, respectivamente.

Ejemplo 49

25 Hidrato de solvato de etanol (2:1) de clorhidrato de áci-
24.11.73.

419345



do 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7,8-iso-
quinoleindicarboxílico.

5 Una disolución de 17,5 g. del material
preparado en el Ejemplo 14 en 36 ml. de agua es separa-
da a vacío, y el residuo es lavado por inundación con
etanol y benceno. La trituración del residuo con etanol
enfriado en hielo da 8,5 g. de un producto cristalino
incoloro secado en vacío a temperatura ambiente. Dos
10 cristalizaciones en etanol de 95% dan el producto del
epígrafe, de p. de f. 228-235°C, (con descomp.) después
de haber sido secado durante 1,5 horas a 100°C. La CFV
(cromatografía en fase vapor) y la RMN (resonancia mag-
nética nuclear) indicaron la presencia de 1/2 mol de
15 etanol de cristalización. El análisis por el método de
Karl Fischer confirmó la presencia de 1 mol de agua de
cristalización. El espectro de masas confirmó el peso
molecular.

Ejemplo 50

20 Clorhidrato de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-
metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindicarboxílico

10 g. (0,0275 moles) de clorhidrato de
anhídrido de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-me-
toxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindicarboxílico se
tratan con 100 ml. de agua en un baño de vapor duran-
25 te 1/2 hora. La disolución se deja enfriar durante 1/2
24.11.73.



419345

hora y se evapora. El sólido pegajoso se trata con alcohol isopropílico para precipitar un sólido granular, que por recristalización en metanol-éter produce 9,6 g. (82%) de clorhidrato de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindicarboxílico. Una recristalización posterior da un producto que funde desde 210° a 236°C con descomposición.

Ejemplos 51-53

Según el método del Ejemplo 50, si se sustituye el material del Ejemplo 30 por los compuestos siguientes:

clorhidrato de anhídrido 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico, clorhidrato de anhídrido 2-propil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(m-nitrofenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico, y clorhidrato de anhídrido 2-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(o-cianofenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico, se obtiene el ácido dicarboxílico correspondiente.

Ejemplo 54

Clorhidrato de éster dimetílico de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico.

Una disolución de 21 g. (0,06 moles) de clorhidrato de anhídrido de ácido 2-bencil-1,2,3,4,6,7,

25
24.11.73.

419345



8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico, 37,8 g. de anhídrido maleico triturado, 135 ml. de ácido acético glacial, 135 ml. de anhídrido acético y 20 mg. de hidroquinona, se somete a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 1/2 hora. La disolución se deja enfriar y evaporar hasta formar un aceite. El aducto de Diels-Alder crudo (rendimiento cuantitativo) se disuelve en 500 ml. de metanol y 20 ml. de ácido clorhídrico en isopropanol, y se somete a reflujo durante 18 horas. La disolución se deja enfriar y se evapora. El residuo se tritura en éter y el sólido se filtra, proporcionando un rendimiento cuantitativo de clorhidrato de éster de dimetilo de ácido 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico. Tras recristalización en acetona-éter, el p. de f. es de 200^o a 209^oC, con descomposición.

Ejemplos 55-57

Según el método del Ejemplo 54, si se sustituye el clorhidrato de anhídrido de ácido 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil) 7,8-isoquinoleindicarboxílico por los compuestos siguientes: clorhidrato de anhídrido de ácido 2-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-7,8-isoquinoleindicarboxílico, clorhidrato de anhídrido de ácido 2-pentil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(m-nitrofenil)-7,8-isoquinoleindicarboxílico.

24.11.73.

419345



xílico, y
clorhidrato de anhídrido de ácido 2-metil-1,2,3,4,6,7,
8,8a-octahidro-6-(p-carboxifenil)-6-etil-7,8-isoquino-
leindicarboxílico,

5 se obtiene el correspondiente clorhidrato de éster de
dimetilo.

Ejemplo 58

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7,8-isoqui-
noleindimetanol.

10 A 50 g. de hidruro de aluminio y litio en
1000 ml. de éter seco se añaden, con enfriamiento en ba-
ño de hielo, 360 ml. de dioxano, con agitación rápida y
bajo nitrógeno. La suspensión resultante se somete sua-
vemente a reflujo, y se añaden en porciones durante 1
15 hora 48,7 g. de clorhidrato de anhídrido 1,2,3,4,6,7,8,
8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7,8-isoquinoleindicarboxí-
lico, de modo que se controla la formación de espuma y
se mantiene una velocidad de reflujo suave (durante este
período no fue necesario calentamiento exterior). La sus-
20 pensión resultante se sometió a reflujo durante 22 ho-
ras. Con enfriamiento ocasional, se añade cuidadosamen-
te carbonato de sodio acuoso saturado para decolorar la
suspensión (aproximadamente 350 ml.). La suspensión se
25 filtra, y el líquido de filtración, combinado con dos
líquidos de lavado con benceno, da, por concentración en

24.11.73.

419345



vacío, 12 g. de aceite incoloro húmedo. El producto se cristalizó en benceno/éter de petróleo, dando 7,0 g. de material cristalino. Unos lavados sucesivos de la torta del filtro con cloruro de metileno, y posteriormente de modo exhaustivo con dioxano-éter caliente, dan 11,4 g. más de material de color ámbar (44%). La recristalización en benceno/éter de petróleo, y después en acetona, da 4,5 g. de aminodiol puro, p. de f. 153-155°C, más una cantidad adicional de 7,7 g. (27%).

10

Ejemplo 59

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindimetanol.

A una suspensión de 15 g. de hidruro de litio y aluminio en 800 ml. de éter y 400 ml. de dioxano se añaden 15 g. (0,041 moles) de clorhidrato de anhídrido de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindicarboxílico, lentamente y con agitación, bajo nitrógeno. Esta mezcla se somete a reflujo durante toda la noche. Se añade disolución saturada de carbonato de potasio hasta que la disolución se hace blanca. Esta se filtra y se lava con dioxano caliente. Las capas orgánicas se combinan y se evaporan, produciendo 7,9 g. (61%) de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindimetanol. El aceite se cristaliza en acetato de etilo, y la recrista

25

24.11.73.

419345



lización de 2 g. en acetato de etilo da una muestra analítica, de 1,7 g., de p. de f. 169-171°C.

Ejemplos 60-63

5 Según el método del Ejemplo 1, si se sustituye al anhídrido de ácido 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleindicarboxílico por los compuestos siguientes:

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7-carboxiisoquinoleína,

10 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-etil-7-ciano-isoquinoleína,

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7,8-dicianoisoquinoleína, y

15 anhídrido de ácido 3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahidro-4-m-etilfenil-2-(beta-fenetil)-7,8-dicarboxílico, se obtiene:

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7-hidroximetilisoquinoleína,

20 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-etil-7-aminometilisoquinoleína,

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7,8-diaminometilisoquinoleína, y

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7,8-dihidroximetil-isoquinoleína.

24.11.73.

419345



Ejemplo 64

Diclorhidrato de 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,8-dimetil-1H-pirrolo[3,4-h]isoquinoleína

Una disolución de 6,7 g. (0,02 moles) de
5 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,3-di-
metil-1H-pirrolo[3,4-h]isoquinoleína-1,3-diona en 100
ml. de diclorometano-éter (1:1) se añade a una suspen-
sión de 3 g. (0,08 moles) de hidruro de litio y alumi-
nio en 300 ml. de diclorometano-éter (1:1) bajo nitróge
10 no. La mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. Se
añade disolución saturada de carbonato de sodio, a tem-
peratura ambiente, hasta que la mezcla de reacción es
blanca. Las sales se filtran y se lavan con diclorometa
no. Los filtrados combinados se evaporan, produciendo
15 5,5 g. (90%) de 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-
metoxifenil)-2,8-dimetil-1H-pirrolo[3,4-h]isoquinoleína.
Esta se disuelve en isopropanol-éter. y se añade ácido
clorhídrico en isopropanol hasta que la disolución es
ácida al papel pH. Se añade éter en exceso y se filtra
20 el sólido blanco. La recristalización de este sólido en
isopropanol-metanol-éter da una muestra analítica de
aproximadamente 3,1 g., p. de f. 273°C.

Ejemplos 65-66

Según el método del Ejemplo 64, si se sus-
tituye la N-metilimida de dicarboxilato de 1,2,3,4,6,7,
25
24.11.73.

419345



8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-2-metil-7,8-isoquinoleína por los compuestos siguientes:

N-metilimida de dicarboxilato de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-metil-7,8-isoquinoleína, y

5 N-metilimida de dicarboxilato de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-2-bencil-7,8-isoquinoleína,

se obtiene:

diclorhidrato de 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-fenil-2,8-dimetil-1H-pirrolo[3,4-h]isoquinoleína, y

10 diclorhidrato de 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-fenil-8-bencil-2-metil-1H-pirrolo[3,4-h]isoquinoleína.

Ejemplo 67

2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol

15 Una disolución de 87 g. (0,19 moles) de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-bencil-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo en 800 ml. de éter se añade gota a gota a una suspensión de 14,3 g. (0,39 moles) de hidruro de litio y aluminio en 600

20 ml. de éter, con agitación y bajo nitrógeno. Esta mezcla se somete a reflujo durante 1,5 horas, y se deja en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añade una disolución saturada de carbonato de sodio hasta que la mezcla es blanca. Las sales se filtran y se

25 lavan con éter. La evaporación de los filtrados produce

24.11.73.



419345

50 g. de diol crudo. Las sales se lavan con diclorometano y se filtran. La evaporación de estos filtrados produce 3,2 g. de diol cristalino. Las sales se hierven en dioxano y se filtran. La evaporación del dioxano produce aproximadamente 23 g. de diol crudo. La cristalización del diol crudo de los filtrados de éter en acetato de etilo produce aproximadamente 17 g. de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol. La recristalización de 2,5 g. en acetato de etilo-metanol produce una muestra analíticamente pura, de 1,3 g., p. de f. 145-147°C.

Ejemplos 68-69

Según el método del Ejemplo 67, si se sustituye el 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-bencil-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo por los compuestos siguientes:

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-bencil-6-(m-isopropilfenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato de dietilo, y

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-(o-metilfenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo,

se obtiene:

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-bencil-6-(m-isopropilfenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato, y

1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-(o-metilfenil)-7,8-isoquinoleindicarboxilato.

24.11.73.

419345



Ejemplo 70

Ester de acetato (1:2) de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-
-metil-6-fenil-7,8-isoquinoleindimetanol.

5 A 5,7 g. de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-
-metil-6-fenil-7,8-isoquinoleindimetanol en 50 ml., se
añade piridina-anhídrido acético secos (25 ml.) lenta-
mente, con enfriamiento en un baño de hielo. Al cabo de
1 hora en un baño de hielo, la disolución resultante se
mantiene a temperatura ambiente durante 22 horas. La ma
10 yor parte de la mezcla disolvente se separa a vacío.
Una disolución del residuo en cloruro de metileno se la
va exhaustivamente con bicarbonato de sodio acuoso y
después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y
se concentra en vacío, dando 7,3 g. de residuo después
15 de lavar dos veces por inundación con benceno, y una vez
con acetona (casi ausencia de olor a piridina). La tri-
turación con benceno/éter de petróleo da 7,0 g. de pro-
ducto cristalino en 3 cosechas. La recristalización en
hexano caliente da aproximadamente 4,14 g (64%) de pro-
20 ducto puro, p. de f. 100-103,5°C.

Ejemplo 71

Clorhidrato de éster de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,6,
7,8,8a-octahidro-6 (p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindime-
tanol.

25
24.11.73.

A una disolución de 5,4 g. (0,013 moles)

419345



de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol en 100 ml de piridina, se añaden gota a gota 50 ml. de ácido acético. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de agitarla durante 16 horas más, la disolución se evapora. El residuo se disuelve en éter y se agita con disolución saturada de bicarbonato de sodio durante 1/2 hora. Se separan las capas, y la capa acuosa se somete a extracción con éter. Las capas orgánicas se secan (sulfato de magnesio) y se evaporan, produciendo 4,6 g. de éster de diacetato. Una cromatografía en columna (alúmina básica, actividad II, en cloroformo) produce aproximadamente 4,4 g. de éster de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol puro. Este se disuelve en éter y se añade ácido clorhídrico en isopropanol-éter hasta que la disolución es ácida al papel pH. El sólido se filtra y se recristaliza en acetona-éter e isopropanol-éter para dar 4,6 g. (65%) de clorhidrato. La recristalización de 3 g. a partir de isopropanol-éter da una muestra analítica de 0,9 g., p. de f. 171-173°C.

Ejemplos 72-74

Según el método del Ejemplo 71, si se sustituye el anhídrido acético por los compuestos siguientes:

25
24.11.73.



anhídrido de ácido isopropiónico,
anhídrido de ácido butírico, y
anhídrido de ácido 2-etilpropiónico,
se obtiene:

- 5 clorhidrato de éster de di-isopropionato de 2-bencil-
-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-iso-
quinoleindimetanol,
clorhidrato de éster de dibutirato de 2-bencil-1,2,3,4,
6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindi
10 metanol, y
clorhidrato de éster de di-2-etilpropionato de 2-bencil-
-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoqui
noleindimetanol, respectivamente.

Ejemplo 75

- 15 Sal de oxalato (1:1) de éster de diacetato de 1,2,3,4,6,7,
8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindime-
tanol.

Una muestra de 11 g. (0,023 moles) de és-
ter de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-
20 -6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol es desben-
cilada en 200 ml. de etanol absoluto con 1 g. de pala-
dio sobre carbón. Al cabo de 4 días a 2,1 kg/cm² en el
aparato de Parr, la muestra se filtra y el catalizador
se lava con etanol. Los filtrados combinados se evapo-
ran. La cromatografía en columna (alúmina básica, acti-
25
24.11.73.

419345



5 vidad II en cloroformo) produce aproximadamente 4,6 g (52%) de diacetato desbencilado y 4,6 g. del compuesto de bencilo inicial. Una muestra de 2,3 g. (0,006 moles) de este material desbencilado se disuelve en 10 ml. de isopropanol y a continuación se añaden 0,67 g. (0,005 moles) de ácido oxálico. La mezcla se remueve y se calienta ligeramente para disolver el ácido. La adición de éter da aproximadamente 2,5 g. (100%) de sal de oxalato (1:1) de éster de diacetato de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol
10 cristalina. La recristalización posterior de 2,5 g. en metanol-isopropanol-éter da una muestra analíticamente pura, de 0,95 g., p. de f. 105-110°C.

Ejemplos 76 y 77

15 Según el método del Ejemplo 46, si se sustituye el éster de diacetato de 2-bencil-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol por los compuestos siguientes:
Ester de dipropionato de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-7,8-isoquinoleindimetanol, y
20 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-7,8-isoquinoleindicarboxilato de dimetilo,
se obtiene el correspondiente compuesto desbencilado.

24.11.73.

419345



Ejemplo 78

Preparación de una formulación para cápsulas

	<u>Ingrediente</u>	<u>Miligramos por cápsula</u>
5	Diclorhidrato de 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,8-dimetil-1H-pirrol[3,4-h]isoquinoleína	200
	Almidón	95
10	Estearato de magnesio	5

Se mezclan conjuntamente el ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio. La mezcla se emplea para llenar cápsulas de envoltente dura de un tamaño adecuado, con un peso de llenado de 300 miligramos por cápsula.

Ejemplo 79

Preparación de formulación para tabletas

	<u>Ingrediente</u>	<u>Miligramos por tableta</u>
20	1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-2-metil-6-fenil-7,8-isoquinoleindimetanol	100
	Lactosa	200
	Almidón de maíz (para mezclar)	50
	Almidón de maíz (para pasta)	50
	Estearato de magnesio	6

25 Se mezclan conjuntamente el ingrediente

24.11.73.

419345



La disolución de sorbitol se añade a 40
mililitros de agua destilada, y el ingrediente activo se
pone en suspensión en ella. Se añaden el sucaryl, la sa
carina, el benzoato de sodio, el sabor y el colorante,
5 y se disuelven en la disolución anterior. El volumen se
ajusta a 100 mililitros con agua destilada.

Otros ingredientes pueden sustituir a los
enumerados en la formulación anterior. Puede usarse,
por ejemplo, un agente de suspensión tal como magma de
10 bentonita, tragacanto, carboximetilcelulosa o metilce-
lulosa. Pueden añadirse fosfatos, citratos o tartratos
como tamponadores. Los agentes conservadores pueden com
prender los parabens, el ácido sórbico y similares, y
pueden usarse otros sabores y colorantes en lugar de
15 los indicados anteriormente.

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en los Estados Unidos de América, el 5
de Octubre de 1972, bajo los números 295.385 y 295.386,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente
20 Estatuto sobre Propiedad Industrial.

24.11.73.

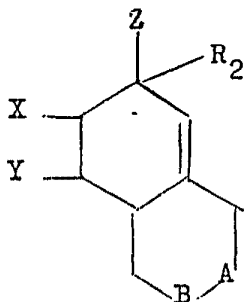
419345 27 AGO.



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un método para preparar octahidroarilisoquinoleínas de la fórmula



(I)

15 en la que (-A-B-) es alternativamente (-CH₂-NR₁-); Z está seleccionado del grupo que consta de fenilo, fenilo sustituido, naftilo y heterociclo aromático; R₁ y R₂ están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, alcohol inferior, alqueno inferior, aril-alcohol inferior, aril-alqueno inferior y heterociclilo; X e Y están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, carboxi, carboxamido, carboalcoxi inferior, carbonilo,

20

25

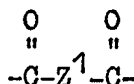
29.7.74

- 57 -

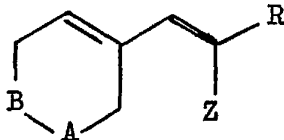
129



nitro, hidroxilo, ciano, amino, alcoholo inferior-amino, di-alcoholo inferior-amino, hidroximetilo, aciloxi inferior-metilo, alcoxi inferior-metilo, aminometilo, arilsulfonoximetilo y halometilo, y X e Y, tomados conjuntamente, están seleccionados del grupo que consta de



donde Z^1 es NH, NR, oxígeno, azufre, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{Z}^2-\text{CH}_2$, donde Z^2 es oxígeno, azufre, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ y NR, donde R está seleccionado del grupo que consta de alcoholo inferior, arilo y aril-alcoholo inferior, y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



donde $-\text{A}-\text{B}-$ es como ya se ha definido, y donde R_1 es distinto de hidrógeno, con un compuesto de la fórmula:

24.11.73.

Bo

419345



5

para formar un producto de fórmula I en el que R_1 es distinto de hidrógeno, y reducir dicho producto en el que R_1 es bencilo, para formar un producto de fórmula I en el que R_1 es hidrógeno.

10

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que Z está seleccionado del grupo que consta de fenilo y metoxifenilo, R_1 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, metilo y bencilo, R_2 es hidrógeno, X e Y están seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, carboxilo, hidroxilo, hidroximetilo, aciloximetilo y aminometilo, y X e Y, tomados conjuntamente, son $-CH_2-Z-CH_2-$, donde Z está seleccionado del grupo que consta de $-NH-$ y N-alcoholo inferior.

15

20

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que X e Y están seleccionados del grupo que consta de carboxilo, hidroximetilo, aciloximetilo, y X e Y, tomados conjuntamente, son CH_2-Z-CH_2 , donde Z es $N-CH_3$.

25

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es diacetato de 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-7,8-isoquinoleindimetanol.

Re



419345

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-(p-metoxifenil)-7,8-isoquinoleindimetanol.

5 6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 2,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,8-dimetil-1H-pirrolo [3,4-h]isoquinoleína.

10 7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-6-fenil-7-carboxi-isoquinoleína.

8ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es diacetato de 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-fenil-5,6-isoquinoleindimetanol.

15 9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-(p-metoxifenil)-5,6-isoquinoleindimetanol.

20 10ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 1,3,3a,4,6,7,8,9,9a,9b-decahidro-4-(p-metoxifenil)-2,7-dimetil-2H-pirrolo [3,4-f]isoquinoleína.

11ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que el producto es 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro-7-fenil-6-carboxi-isoquinoleína.

25 *Re* 12ª.- Un método para preparar octahidroaril isoquinoleínas.



419345

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, 11 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

Rg

30.11.75
JGM/