



PATENTE DE INVENCION

pe - 23 61 390

Int. Cl.: C07D 116/10

432716

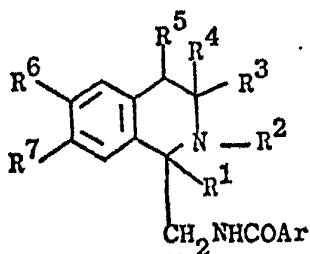
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
ISOQUINOLINA

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados
de isoquinolina de fórmula general I





en la que R¹ significa H ó junto con R² un enlace C-N,
R² significa H, R⁸ ó junto con R¹ un enlace C-N,
R³ significa H, metilo ó etilo,
R⁴ y R⁵ significan, en cada caso, H ó juntos un enlace C-C,
5 R⁶ y R⁷ significan en cada caso H ó metoxi,

R⁸ significa acilo con 1 - 10 átomos de carbono ó alquilo,
en caso dado sustituido una o varias veces por fenilo,
OH, ArCOO-, ArCONH-, piperidino, 3,4-dehidropiperidino,
morfolino, carboxi, carbometoxi y/o carboetoxi, con un
10 total de 1 - 17 átomos de carbono y

Ar significa 3,4,5-trimetoxifenilo,
asi como sus sales de adición de ácido fisiológicamente com-
patibles y las sales amónicas cuaternarias.

La invención tiene por cometido poner a dis-
15 posición nuevas sustancias que se pueden emplear como medica-
mentos.

Se ha descubierto que estos compuestos tienen
valiosas propiedades farmacológicas. En especial tienen una
eficacia cardiaca y circulatoria. Es de destacar su efecto
20 antiarrítmico; la arritmia inducida en las ratas por potasio
se elimina ampliamente por administración oral de los com-
puestos (I). Además, las sustancias tienen una eficacia a-
nalgética específica, por ejemplo, en un modelo de
dolor intravasal en el perro. Este componente de actividad
25 es de importancia para los estados de dolor que se presen-
tan en Angina pectoris. Además se observaron fuertes efica-
cias en varios modelos de infartos, por ejemplo, en la liga-
dura del Ramus descendens paraconalis de la Arteria corona-
ria sinistra en el perro.

30 Los compuestos se pueden emplear, por lo tan-



to como medicamentos. Además se pueden utilizar como productos intermedios para la obtención de ulteriores medicamentos.

El objeto de la invención son, por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles y sales amónicas cuaternarias.

Los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 significan preferentemente H, el resto R^3 significa en primer lugar H ó metilo.

El resto R^8 significa especialmente alcanilo con 1 - 10, preferentemente 2 - 7 átomos de carbono, benzoilo, benzoilo sustituido, por ejemplo, benzoilo sustituido por uno varios, preferentemente 1 - 3 grupos alcoxi, tal como o-, m- ó p-metoxibenzoilo ó 3,4,5-trimetoxibenzoilo, alquilo insustituido, preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono, alquilo sustituido por un grupo fenilo, tal como bencilo ó 2-feniletilo, alquilo sustituido por un grupo hidroxilo, tal como 2-hidroxietilo ó 3-hidroxipropilo, ArCOO-alquilo, tal como 2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etilo ó 3-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-propilo, ArCONH-alquilo, tal como 2-(3,4,5-trimetoxibenzamido)-etilo ó 3-(3,4,5-trimetoxibenzamido)-propilo, piperidinoalquilo, tal como 2-piperidinoetilo, 2- ó 3-piperidinopropilo, 3,4-dehidropiperidinoalquilo, tal como 2-(3,4-dehidropiperidino)-etilo, 2- ó 3-(3,4-dehidropiperidino)-propilo, morfolinoalquilo, tal como 2-morfolinoetilo, 2- ó 3-morfolinopropilo, carboxialquilo, tal como 2-carboxietilo, 2- ó 3-carboxipropilo, carbometoxialquilo ó carboetoxialquilo, donde la parte alquilo de los mencionados grupos alquilo sustituidos posee preferentemente en cada caso 1 - 4, especialmente 2 ó 3 átomos de carbono, además



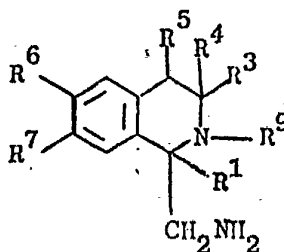
un grupo alquilo que lleva dos de los sustituyentes mencionados distintos, tal como 2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-3-morfolino-propilo.

Alcanoilo significa especialmente formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo ó decanoilo, alquilo significa especialmente metilo, etilo, n-propilo ó n-butilo, pero también isopropilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo.

En los compuestos de fórmula I se trata preferentemente de tetrahidroisoquinolinas, pero también de isoquinolinas, 1,2-dihidroisoquinolinas y 3,4-dihidroisoquinolinas.

De entre los compuestos de fórmula I tienen preferencia aquellos en los cuales como mínimo uno de los restos R^1 a R^5 tiene uno de los significados preferentes indicados. Un grupo especialmente preferente de compuestos son la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles y sales amónicas cuaternarias, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II

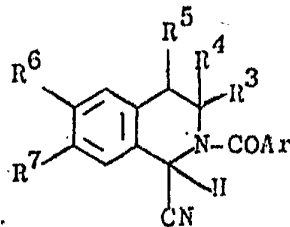


II



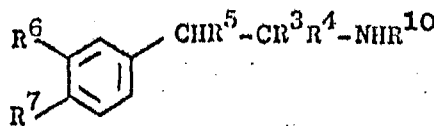
donde R^9 significa R^2 ó un grupo alquilo sustituido por NH_2 , con 1 - 4 átomos de carbono, se hace reaccionar con ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico ó un derivado funcional de este compuesto, ó porque un compuesto de fórmula general III

5



III

se hace reaccionar con un agente de efecto reductor, ó porque un compuesto de fórmula general IV

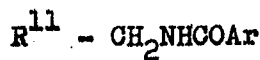


IV

10

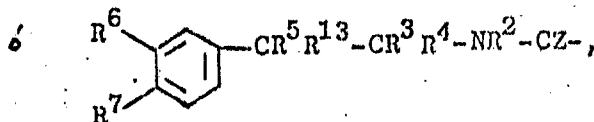
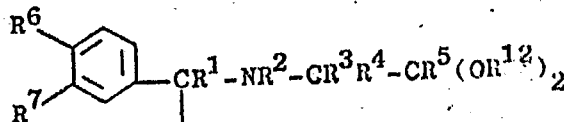
donde R^{10} significa H ó alquilo en caso dado sustituido una o varias veces por fenilo, OH, $ArCOO-$, $ArCONH-$, piperidino, 3,4-dehidropiperidino, morfolino, carboxi, carbometoxi y/o carboetoxi, con un total de 1 - 17 átomos de carbono, se hace reaccionar con 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetaldehido o uno de sus derivados funcionales, o porque un compuesto de fórmula general V

15



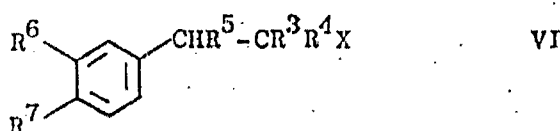
V

donde R^{11} significa





R^{12} significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R^{13} significa H, OH ú OCH_3 y Z significa O ó S, se trata con agentes ciclizantes, o porque un compuesto de fórmula VI



5 donde X significa un átomo de halógeno o un grupo OH esterificado, capaz de reacción, se hace reaccionar con 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetonitrilo en presencia de un catalizador, y porque, en caso dado, en el producto obtenido, un resto R^8 se elimina mediante tratamiento con agentes solvolizantes o hidrogenolizantes, y/o un átomo de hidrógeno existente
10 en la posición 2 del anillo isoquinolínico se sustituye por el resto R^8 mediante tratamiento con un compuesto de fórmula R^8-OH o con un derivado funcional de un compuesto de estos, y/o los enlaces dobles existentes en la posición 1(2) y/o
15 3(4) se hidrogenan mediante tratamiento con un agente de reducción y/o en las posiciones 1(2) y/o 3(4) se introducen uno o dos enlaces dobles mediante tratamiento con agentes deshidrogenadores, y/o porque una base de fórmula I, mediante tratamiento con un ácido, se transforma en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles ó, por
20 tratamiento con un agente de cuaternización, en una de sus sales amónicas cuaternarias fisiologicamente compatibles, y/o porque una sal isoquinolínica cuaternaria obtenida, por tratamiento con agentes reductores, se transforma en el correspondiente derivado de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

25 En las fórmulas II a VII tienen los restos R^1 a R^8 y Ar los significados indicados en la fórmula I.



El resto R^9 significa preferentemente H ó uno de los restos preferentes arriba indicados para R^8 . En el caso de que R^9 signifique un grupo alquilo sustituido por NH_2 entonces éste es preferentemente 2-aminoetilo o 3-aminopropilo.

5 El resto R^{10} significa preferentemente H, alquilo insustituido con 1 a 4 átomos de carbono ó uno de los restos de alquilo sustituidos mencionados en la explicación del resto R^5 .

10 R^{12} es preferentemente metilo o etilo, R^{13} es especialmente H ó OH. Z significa preferentemente O. El resto X es preferentemente Cl ó Br, además, por ejemplo, I, alquilsulfoniloxi con especialmente 1 a 6 átomos de carbono ó arilsulfoniloxi con especialmente 6 - 10 átomos de carbono.

15 Todas las reacciones mencionadas se desarrollan según métodos que son en si conocidos y están detalladamente descritos en la literatura.

20 Los compuestos I se obtienen preferentemente por acilación de las aminas primarias II con ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico ($Ar-COOH$) ó con un derivado funcional de este ácido. Como derivados funcionales son adecuados, preferentemente, el cloruro ($ArCOCl$), además, el bromuro, el anhídrido ó el azida. Se trabaja en ausencia o más convenientemente en presencia de un disolvente inerte adicional, por ejemplo, de un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno, de un
25 éter, tal como diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) ó dioxano ó de un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono o clorobenceno. Además es conveniente agregar en la acilación una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o metal alcalino-térreo, tal como $NaOH$, KOH , $Ca(OH)_2$
30



5 ó Na_2CO_3 , una base heterocíclica, tal como piridina ó una
alquilpiridin₃, una trialquilamina, tal como trietilamina ó
trisisopropilamina. Un exceso de esta base puede servir si-
multáneamente como disolvente. La reacción se efectúa entre
10 unos 0 y unos 200°, convenientemente entre unos 0° y el pun-
to de ebullición del disolvente empleado, preferentemente
entre unos 20 y 30°. Los tiempos de reacción se encuentran
entre unos 30 minutos y 7 días. Al emplear el mismo ácido
Ar-COOH se logra la reacción también en presencia de un agen-
te disociador de agua, por ejemplo, de una carbodiimida, tal
como dicitclohexilcarbodiimida.

Un modo de trabajo especialmente preferido con-
siste en hacer reaccionar la amina II con el cloruro ArCOCl
en piridina a temperatura ambiente.

15 Trabajando de esta manera también es posible ob-
tener el haluro del ácido, especialmente el cloruro, in situ,
del ácido ArCOOH y reactantes halogenados, por ejemplo, con
SiCl₄, PCl₃, PBr₃, POCl₃, SOCl₂ ó PCl₅, convenientemente en
disolventes inertes, tales como cloruro metilénico o bases
20 orgánicas tales como piridina, a temperaturas entre unos
20 y 200°, preferentemente entre unos 70 y 140°. La acila-
ción se puede realizar tanto con aminas II racémicas como
también con aminas II ópticamente activas.

25 En caso de que el resto R⁹ en el producto de
partida II signifique hidrógeno, puede conducir la reacción
también a productos diacilados de fórmula I (R² = ArCO).
Estos compuestos se forman como productos secundarios cuando
se emplea un exceso en II; por el contrario se obtienen como
productos principales cuando se emplea un exceso en agente
30 de acilación.



Si se emplean aminas de fórmula II donde R⁹ significa un grupo alquilo sustituido por NH₂ se obtienen por la acilación productos finales de fórmula I (R² = alquilo sustituido por ArCONH). En este caso se emplea el agente de acilación convenientemente en proporción molar de 2:1 (referido a II) ó en exceso. Vale lo similar para los productos de partida II donde R⁹ significa un grupo hidroxialquilo. Este se puede, si se desea, acilar asimismo, tal como por el empleo de un exceso del agente de acilación, formándose entonces productos de fórmula I (R² = ArCOO-alquilo).

Los derivados isoquinolínicos de fórmula I se obtienen, además, por reducción de los compuestos de Reissert de fórmula III que, a su vez, se obtienen por reacción consecutiva de las isoquinolinas o bien 3,4-dihidroisoquinolinas con cianuros de metal alcalino y ArCOCl.

La reducción se efectúa convenientemente con hidrógeno catalíticamente activado trasladándose el grupo ArCO desde el átomo de nitrógeno del anillo al grupo amino primario que se forma intermediariamente en la cadena lateral. Para la hidrogenación se emplea convenientemente uno de los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto usuales. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, platino o paladio sobre carbón, paladio sobre carbonato cálcico o carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) ó como catalizadores de metal de partícula fina. El níquel y el cobalto se emplean convenientemente como metales Raney ó sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte. Se puede hidrogenar a presiones entre unas 1 y 200 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y +150°. Como di-



solvente se emplea convenientemente un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, un éster, tal como acetato de etilo, un éter, tal como THF ó dioxano, un ácido carboxílico, tal como ácido acético ó una mezcla de disolventes, por ejemplo, una mezcla de agua y uno de los disolventes orgánicos indicados. Para la reducción del compuesto de Reissert es preferentemente adecuado el níquel Raney a presión más elevada (unas 60 - 120 atmósferas) y temperatura más elevada (unos 60 - 100°).

Los derivados de isoquinolina I se obtienen además según los métodos usuales para las síntesis de isoquinolinas. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una amina de fórmula IV con 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetaldehído bajo las condiciones de la reacción de Pictet-Spengler, formándose tetrahidroisoquinolinas de fórmula I ($R^1 = R^4 = R^5 = H$). Las feniletilaminas IV son en parte conocidas y se obtienen según métodos en si conocidos, por ejemplo, por condensación del benzaldehído correspondiente con un nitroalcano, tal como nitrometano, ulterior reducción y, en caso dado, ulteriores de reacciones de sustitución en el grupo amino. En lugar del aldehído se puede emplear uno de sus derivados funcionales, por ejemplo, un acetal, tal como el dimetil- ó dietil-acetal (obtenible, por ejemplo, por reacción del correspondiente aminoacetaldehídoacetal con $ArCOCl$). La reacción se logra preferentemente con valores pH inferiores a 7, convenientemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico o también en una mezcla tampón ligeramente ácida a temperaturas entre unos 0 y 150, preferentemente 20 y 100°.

Además, los derivados de isoquinolina I se pueden



obtener por ciclización de las aminas V según los métodos de la reacción de Pomeranz-Fritsch o bien de la reacción de Bischler-Napieralski.

5 Los productos de partida V se obtienen según distintos métodos en si conocidos. Por ejemplo, se puede reducir la oxima de una α -ArCONH-3-R⁷-4-R⁶-acetofenona y hacer reaccionar la amina primaria obtenida, a continuación, con un cloroacetaldehido-dialquilacetal. Por otra parte es posible
10 hacer reaccionar una feniletilamina correspondiente con cloruro 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetílico a un producto intermedio del tipo 3-R⁶-4-R⁷-fenil-CR⁵R¹³-CR³R⁴NH-CO-CH₂NHCOAr.

La ciclización de V se logra convenientemente con ayuda de agentes de ciclización ácidos. Como tales son adecuados, por ejemplo, los ácidos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico ó ácido fosfórico, ácidos Lewis, ta-
15 les como AlCl₃, BF₃ y sus derivados, tales como eterado de BF₃, SnCl₄, los cloruros de ácido tales como PCl₅. La ciclización se puede realizar en presencia o ausencia de disolventes inertes adicionales (por ejemplo, cloroformo) a temperaturas entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre
20 unos 20 y 100°, siendo necesarios tiempos de reacción entre aproximadamente 1 hora y unos 3 días.

Los derivados de isoquinolina I se obtienen, además, por reacción de los compuestos de halógeno (o bien ésteres activos) VI con 3,4,5-trimetoxibenzamidonitrilo. Los productos de partida VI son por regla general conocidos y se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura, por ejemplo, de los correspondientes feniletanoles por
25 reacción con agentes de halogenación o cloruros de ácido sulfónico. La reacción de VI con el nitrilo mencionado se logra
30



5 por ejemplo, en presencia de agentes de ciclización, por ejemplo, ácidos Lewis, tales como SnCl_4 o uno de los compuestos arriba mencionados, pudiendo estar presente un disolvente inerte, tal como cloroformo, cloruro etilénico ú o-diclorobenceno. Las temperaturas de reacción se encuentran convenientemente entre 0 y 150° , preferentemente entre 20 y 110° ; se precisan tiempos de reacción entre unas 1 y unas 48 horas.

10 Un producto obtenido de fórmula I se puede transformar, si se desea, en otro producto de fórmula I. Así es posible retirar un resto R^8 por solvólisis ó (preferentemente) por hidrogenólisis. Por ejemplo, un grupo N-bencílico se puede retirar hidrogenolíticamente bajo las condiciones de hidrogenación arriba mencionadas. La hidrogenólisis se
15 efectúa preferentemente en un catalizador de metal noble tal como carbón — paladio a temperatura ambiente y presión normal o ligeramente aumentada hasta unas 10 atmósferas.

Además, un compuesto de fórmula I ($\text{R}^2 = \text{H}$) se puede transformar según métodos en si conocidos para la N-
20 acilación o N-alquilación, mediante tratamiento con un compuesto de fórmula $\text{R}^8\text{-OH}$ ó con un derivado funcional de un compuesto de estos, en un compuesto de fórmula I ($\text{R}^2 = \text{R}^8$).

Como agentes de acilación no solo son adecuados los ácidos libres de fórmula $\text{R}^8\text{-OH}$ ($\text{R}^8 =$ acilo con 1 - 10
25 átomos de carbono), sino también sus derivados funcionales, por ejemplo, los correspondientes cloruros o anhídridos de ácido. Una alquilación se puede realizar con los alcoholes de fórmula $\text{R}^8\text{-OH}$ ($\text{R}^8 =$ alquilo, en caso dado sustituido como indicado, con un total de 1 - 13 átomos de carbono), así como también con los correspondientes haluros (cloruros, bro-
30



muros, ioduros).

En la acilación o bien alquilación se trabaja convenientemente en presencia de un catalizador básico, tal como piridina o trietilamina, y/o en presencia de un disolvente inerte, pudiendo entrar en consideración los distintos catalizadores y disolventes más arriba indicados para la acilación de los compuestos II. También las demás condiciones son convenientemente similares a las allí indicadas.

Un derivado de isoquinolina ó dihidroisoquinolina obtenido de fórmula I (R^1 y R^2 forman juntos un enlace C-N y/o R^4 y R^5 forman juntos un enlace C-C) se puede transformar por tratamiento con un agente de reducción en el correspondiente derivado tetrahydroisoquinolínico I ($R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$). Convenientemente se emplea aquí el método de la hidrogenación catalítica arriba indicada, trabajándose preferentemente con catalizador de metal noble, tal como platino u óxido de platino, a presión normal y temperaturas entre 20 y unos 100°.

Por otra parte se puede transformar, en caso deseado, un derivado dihidro- ó tetrahydroisoquinolínico mediante tratamiento con agentes deshidratantes, tales como azufre, selenio, catalizadores de platino, paladio, níquel o cobalto, dióxido de selenio, disulfuros dialquílicos, cloranilo u otros agentes de oxidación de efecto suave, en el correspondiente derivado isoquinolínico. Las deshidrogenaciones se realizan convenientemente en presencia o ausencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno o p-cimol a temperaturas entre unos 70 y unos 300°.

Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido en la forma usual en la correspondiente sal de adi-



ción de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, además, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- ó polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metan- ó etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónicos. Las bases libres de fórmula I se pueden liberar, si se desea, de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

Además, las bases de fórmula I se pueden transformar mediante tratamiento con agentes de cuaternización según los métodos conocidos por la literatura, en las correspondientes sales cuaternarias. Como agente de cuaternización son adecuados, por ejemplo, los haluros alquílicos, tales como el ioduro metílico o los sulfatos dialquílicos, tal como dimetilsulfato.

Las sales cuaternarias obtenidas se pueden redu-



5 cir según métodos conocidos por la literatura a los corres-
pondientes derivados 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolínicos, por
ejemplo, por hidrogenación catalítica bajo las condiciones
arriba indicadas, preferentemente en un catalizador de metal
noble, tal como Pd a unos 20 a 60° y 1 a 5 atmósferas, o por
reacción con hidruro de sodio-boro, por ejemplo, en metanol
a temperatura ambiente.

10 En caso de que los compuestos de fórmula I con-
tengan un centro de asimetría se presentarán generalmente
en forma racémica. Si los compuestos contienen dos o varios
centros de asimetría entonces se obtienen en la síntesis por
lo general como mezclas de racematos de los cuales se pueden
aislar los distintos racematos y obtener en forma pura me-
diante repetidas recristalizaciones en disolventes adecuados.

15 Los racematos obtenidos se pueden separar según
métodos en si conocidos, mecánica o químicamente, en sus
antípodas ópticos. Preferentemente se formaran los diastereo-
meros de la mezcla racémica por reacción con un agente de
separación ópticamente activo. Como agentes de separación
20 son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos,
tales como el ácido D- y L-tartárico, ácido dibenzoil-D- y
-L-tartárico, ácido diacetil-D- y -L-tartárico, ácido β-cam-
fersulfónico, ácido D- y L-mandélico, ácido D- y L-málico
o ácido D- y L-láctico.

25 Además, también es naturalmente posible obtener
compuestos ópticamente activos según los métodos arriba des-
critos empleando productos que ya son ópticamente activos.

30 Los nuevos compuestos de fórmula I y/o en caso
dado sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear
en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos ó se-



milíquidos, en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas y polvos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados o mezclados con adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización o humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.

Las sustancias de la presente invención se administran en los animales en aplicación oral preferentemente en dosificaciones entre 1 y 500, especialmente entre 2 y 100 mg por kg de peso corporal. En el ser humano se encuentran las dosificaciones por regla general algo más bajas; preferentemente se administran entre 20 y 500 mg por unidad de dosificación.

Ejemplo 1

a)

Una solución de 17,6 g de 1-aminometil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 26,8 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzóif-



lico en 120 cc de piridina se deja reposar durante 2 dias a 20°. Se evapora, el residuo se recoge en cloroformo y se lava varias veces con solución al 5 % de bicarbonato sódico. Después de secar, evaporar y recristalizar el residuo en éter se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 162 - 164°. Del filtrado de éter se aísla una pequeña cantidad de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-metil-1,2,3,4-tetraisoquinolina oleaginosa.

En forma análoga se obtiene de 1-aminometil-isoquinolina, 1-aminometil-3-metil-isoquinolina, 1-aminometil-3-etil-isoquinolina, 1-aminometil-3-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1-aminometil-2-benzil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1-aminometil-2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina [obtenible por reacción de 1-benzamidometil-2-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con piridina, hidrogenación del anillo piridínico y disociación del grupo benzóilico con ácido clorhídrico], 1-aminometil-2-[2-(3,4-dehidropiperidino)-etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (obtenible por reducción de la sal cuaternaria anterior con NaBH_4 y ulterior disociación hidrolítica), 1-aminometil-2-(3-carboetoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina [obtenible por reacción de 1-benzamidometil-2-(2-cloroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con malonato de dietilo en presencia de $\text{terc. C}_4\text{H}_9\text{OK}$ en terc. butanol , saponificación, descarboxilación y esterificación], 1-aminometil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1-aminometil-3-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o bien 1-aminometil-3-etil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por reacción con cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico:



- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-isoquinolina, p.f. 158 - 161^o (en isopropanol);
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-isoquinolina, p.f. 130 - 132^o (en isopropanol);
- 5 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-etil-isoquinolina, 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-etil-6,7-dimetoxi-isoquinolina, p.f. 175 - 176^o;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 10 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 141^o (en etanol);
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 112 - 114^o (en éter);
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-2-(3,4-dehidropiperidino)-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, dihidrocloruro,
- 15 p.f. 208 - 209^o;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-(3-carboetoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 159 - 160^o (en acetato de etilo);
- 20 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, hidrocloreuro, p.f. 234 - 236^o;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-etil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 116 - 117^o.
- 25 b)
- 44,6 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hidrogenan en 1,5 l de metanol a 5 atmósferas en 20 g de paladio-carbón al 5 %. Se filtra,
- 30 se evapora y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-



1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 127 - 130° (en éter).

c)

5 3,56 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina se calientan con 1,5 g de ácido fórmico y
3,5 g de solución al 35 % de formaldehído durante 45 minutos
en el baño de vapor y se deja reposar durante la noche. Se
neutraliza con bicarbonato potásico, se extrae con cloroformo,
se seca, se evapora y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxi-
benzamidometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, hi-
drocloruro, p.f. 228 - 230°.

10 En forma análoga se obtiene de 1-(3,4,5-trime-
toxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
ó bien 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-etil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina con ácido fórmico/formaldehído:
15 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina (aceite) ó bien
1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-metil-3-etil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina.

d)

20 Una solución de 3,7 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-
3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 9,8 g de bromuro
n-butílico y 10 cc de trietilamina en 100 cc de dioxano se
hierve durante 3 días. Se evapora, se recoge en cloroformo
y se lava con solución de KHCO_3 . La solución clorofórmica
25 se evapora y la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-butil-
3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida se hace cris-
talizar con diisopropiléter. P.f. 81 - 83°.

30 En forma análoga se obtiene de las correspondien-
tes tetrahidroisoquinolinas insustituídas en la posición 2
con los bromuros o bien ioduros alquílicos correspondientes:



1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-propil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-propil-3-metil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina,

5 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-isopropil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-isopropil-3-metil-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

e)

10 Una solución de 3,56 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 1,45 g de anhídrido acético
en 65 cc de piridina se deja reposar durante la noche. Se
evapora, se elabora con cloroformo y solución de bicarbonato
potásico y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-
15 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 196 - 197°.

En forma análoga se obtiene de las 1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolinas insustituídas en la posición 2 por reac-
ción con los correspondientes hidruros o cloruros de ácido:

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-acetil-3-metil-1,2,3,4-
20 tetrahidroisoquinolina,

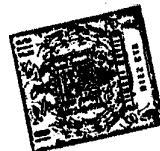
1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-propionil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-butilil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

25 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-heptanoil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-heptanoil-3-metil-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

30 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-benzoil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina, p.f. 161 - 163°;



1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-benzoil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-p-metoxi-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 160 - 162°;

5 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-p-metoxibenzoil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

f)

3,52 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-isoquinolina se calientan con 4,5 cc de yoduro metílico en 120 cc de acetonitrilo durante 2 días a 50°. Al concentrar la solución cristaliza el yoduro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-metil-isoquinolinium obtenida. P.f. 213 - 215° (en metanol).

En forma análoga se obtiene de las isoquinolinas correspondientes, con yoduro metílico, bromuro etílico o bien bromuro n-butílico: el yoduro de

15 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2,3-dimetil-isoquinolinium, el bromuro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-etil-isoquinolinium,

20 el bromuro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-etil-3-metil-isoquinolinium,

el bromuro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-butyl-isoquinolinium,

el bromuro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-butyl-3-metil-isoquinolinium.

25 g)

Una solución de 4,94 g de yoduro de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-metil-isoquinolinium en 60 cc de metanol se hidrogena en 1 g de paladio-carbón al 5 % a 45° y 2 atmósferas. Se filtra, se evapora y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.



Hidrocloruro, p.f. 228 - 230°.

En forma análoga se obtiene por hidrogenación de las correspondientes sales cuaternarias:

5 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-etil-3-metil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina,

10 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-butyl-1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinolina,

1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-n-butyl-3-metil-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina, p.f. 81 - 83°.

h)

15 1 g de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-isoquinoli-
na se hidrogena con 30 cc de metanol en 100 mg de PtO₂ a 60°
y presión normal. Se filtra, se evapora y se obtiene la
1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina, p.f. 162 - 164°.

20 Ejemplo 2

Una solución de 20,6 g de 1-aminometil-2-(2-hi-
droxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 27,6 g de cloru-
ro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 130 cc de piridina se deja
reposar durante la noche. La 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidome-
25 til)-2-~~2~~-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etil-1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinolina precipitada se separa por succión, se lava
con éter y se hierve con metanol. P.f. 236 - 238°. El fil-
trado de piridina se evapora, el residuo se recoge en cloro-
formo y se lava varias veces con solución al 5 % de bicarbo-



nato potásico. Después de secar y evaporar se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f. 138 - 140^o (en acetato de etilo)

Ejemplo 3

5 Una solución de 21,9 g de 1-aminometil-2-(3-aminopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 70 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico se dejan reposar en 300 cc de piridina durante 2 días. Se evapora, el residuo se recoge en cloroformo y se lava varias veces con solución al 5 % de bicarbonato potásico. Después de secar y evaporar se cromatog 10 rafía la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2- $\sqrt{3}$ -(3,4,5-trimetoxibenzamido)-propil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol 97:3). El producto es amorfo.

15 Ejemplo 4

Una solución de 30,5 g de 1-aminometil-2-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina $\sqrt{3}$ trihidrocloruro, p.f. 245 - 247^o, obtenible por reacción de 1-benzamidometil-2-(2-hidroxi-3-cloropropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con morfolina e hidrólisis de la 1-benzamido- 20 metil-2-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina obtenida (hidrocloruro, p.f. 203^o, en etanol) con ácido clorhídrico; se forma así una 1-aminometil-2-(2-hidroxi-3-morfolinopropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina isómera; 25 trihidrocloruro, p.f. 107 - 110^o y 46 g de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 420 cc de piridina se deja reposar durante 2 días y se elabora análogo al ejemplo 1. Se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-2- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-3-morfolinopropil $\sqrt{7}$ -1,2,3,4-tetrahidroisoquinoli-



na, p.f. 138 - 139° (en acetato de etilo)

Ejemplo 5

5 Análogo al ejemplo 1a) se obtiene de (+)-1-amino-
metil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (obtenible por
disociación de la amina inactiva con ácido tartárico) la
(+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina; $[\alpha]_D^{20} + 15,3^\circ$ (en metanol), (olegínosa).

10 De (-)-1-aminometil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina se puede obtener en forma correspondiente la
(-)-1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolina olegínosa; $[\alpha]_D^{20} - 15,3^\circ$ (en metanol).

Ejemplo 6

15 3,64 g de 1-ciano-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-
metil-1,2-dihidroisoquinolina (obtenible por adición de solu-
ción acuosa de NaCN a una solución de 3-metilisoquinolina en
cloruro metilénico y goteado de cloruro 3,4,5-trimetoxiben-
zofílico) se hidrogenan en 150 cc de acetato de etilo en 5 g
de níquel Raney a 100 atmósferas y 80° durante 21 horas. Se
20 filtra, se evapora y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenz-
amidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, p.f.
162 - 164°. Hidrocloruro, p.f. 192 - 194°.

Ejemplo 7

25 Una mezcla de 1,81 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-etilami-
na, 3,27 g de 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetaldehído-dietilace-
tal (obtenible de aminoacetaldehídidietilacetal y cloruro
3,4,5-trimetoxibenzoílico) y 20 cc de ácido fórmico al 70 %
se calienta durante 8 horas a 100°. Se evapora, el residuo



se disuelve en cloroformo, se lava con solución de KHCO_3 , se cromatografía en gel de sílice (eluyente cloroformo:metanol 19:1) y se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Hidrocloruro, p.f. 234 - 236°.

Ejemplo 8

4,48 g de α -(3,4,5-trimetoxibenzamido)-N-[2-hidroxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-acetamida [obtenible de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilamina y cloruro 3,4,5-trimetoxibenzamido-acético] se dejan reposar en 100 cc de cloroformo con 6,2 g de pentacloruro de fósforo durante 3 días a 20°. Se descompone con agua de hielo y se lava varias veces con solución de NaHCO_3 . La solución clorofórmica se evapora, la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-isoquinolina en bruto obtenida se recoge en 50 cc de metanol, se mezcla con 400 mg de PtO_2 y se hidrogena a 20° y presión normal. Se filtra, se evapora y después de cromatografiar en gel de sílice (con cloroformo/metanol 19:1) se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Hidrocloruro, p.f. 234 - 236°.

Ejemplo 9

Una mezcla de 2,0 g de 1-(3,4-dimetoxifenil)-2-cloroetano y 2,5 g de 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetronitrilo (obtenible de aminoacetronitrilo y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzóico) se dejan reposar en 100 cc de o-diclorobenceno con 2,6 g de tetracloruro de estaño durante la noche a 20°, después se calienta durante 3 horas a 110°. La solución se evapora, el residuo se agita con cloroformo y lejía sódica. La



5 solución clorofórmica se evapora, la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina en bruto obtenida se disuelve en 30 cc de metanol y se hidrogena con 200 mg de PtO₂ a 20° y presión normal. Después de filtrar, evaporar y purificar cromatográficamente en gel de sílice se obtiene la 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Hidrocloruro, p.f. 234 - 236°.

10 Los ejemplos siguientes se refieren a preparados farmacéuticos que contienen compuestos de fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletas

15 Una mezcla compuesta de 100 kg de 1-(3,4,5-trimetoxibenzamidometil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 400 kg de lactosa, 145 kg de fécula de trigo, 20 kg de talco y 15 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 100 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

20 Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

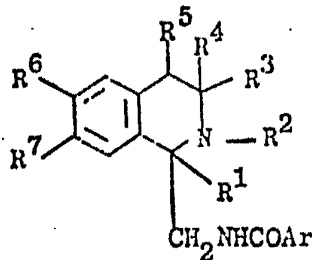
25 En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contengan uno o varios de los compuestos activos de fórmula I o bien de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.



NOTA

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en la República Federal Alemana con fecha 10 de diciembre de 1973, nº P 23 61 390, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA, caracterizándose por lo siguiente:

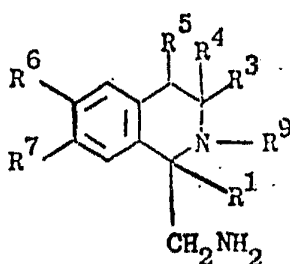
- 15 1. Procedimiento para la obtención de derivados de isoquinolina de fórmula general I



20 donde R¹ significa H, ó junto con R² un enlace C-N, R² significa H, R³ ó junto con R¹ un enlace C-N, R³ significa H, metilo ó etilo, R⁴ y R⁵ en cada caso significan H ó juntos un enlace C-C, R⁶ y R⁷ en cada caso significan H ó metoxi, R⁸ significa acilo con 1 - 10 átomos de carbono o alquilo, en caso dado sustituido una o varias veces por fenilo, OH,

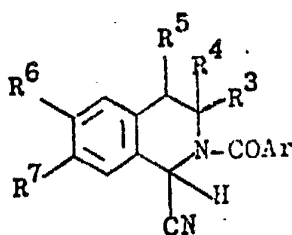


5 ArCOO-, ArCONH-, piperidino, 3,4-dehidropiperidino, morfolino, carboxi, carbometoxi y/o carboetoxi, con un total de 1 - 17 átomos de carbono y Ar significa 3,4,5-trimetoxifenilo, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles y las sales amónicas cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



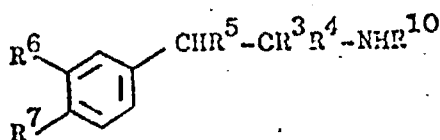
II

10 donde R⁹ significa R² ó un grupo alquilo sustituido por NH₂, con 1 - 4 átomos de carbono, y R¹ a R⁷ y Ar tienen el significado indicado en la fórmula I, se hace reaccionar con ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico ó un derivado funcional de este compuesto, ó porque un compuesto de fórmula general III



III

15 donde R³ a R⁷ y Ar tienen el significado indicado en la fórmula I, se trata con un agente de efecto reductor, o porque un compuesto de fórmula general IV

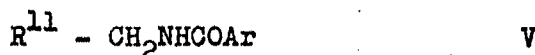


IV

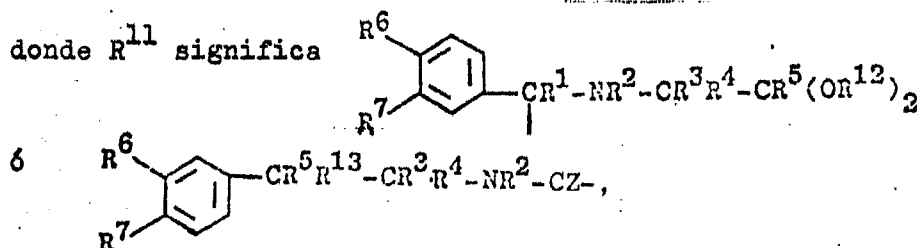
Handwritten signature or initials.



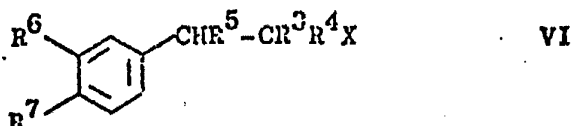
5 donde R¹⁰ significa H ó alquilo en caso dado una o varias veces sustituido por fenilo, OH, ArCOO-, ArCONH-, piperidino, 3,4-dehidropiperidino, morfolino, carboxi, carbometoxi y/o carboetoxi, con un total de 1 - 17 átomos de carbono y R³ a R⁷ tienen el significado indicado en la fórmula I, se hace reaccionar con 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetaldehído o uno de sus derivados funcionales, o porque un compuesto de fórmula general V



10 donde R¹¹ significa



15 R¹² significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R¹³ significa H, OH ó OCH₃ y Z significa O ó S y R¹ a R⁷ tienen el significado indicado en la fórmula I, se trata con agentes ciclizantes o porque un compuesto de fórmula VI



20 donde X significa un átomo de halógeno o un grupo OH esterificado, capaz de reacción, y R³ a R⁷ tienen el significado indicado en la fórmula I se hace reaccionar con 3,4,5-trimetoxibenzamidoacetónitrilo en presencia de un catalizador y porque, en caso dado, en el producto obtenido un resto R⁸ se elimina mediante tratamiento con agentes solvolizantes o hidrogenolizantes y/o un átomo de hidrógeno existente en la

25 posición 2 del anillo isoquinolínico se sustituye por el res-

be



to R⁸ mediante tratamiento con un compuesto de fórmula R⁸-OH
6 con un derivado funcional de un compuesto de estos, y/o los
enlaces dobles existentes en la posición 1(2) y/o 3(4) se
hidrogenan mediante tratamiento con un agente de reducción
5 y/o en las posiciones 1(2) y/o 3(4) se introducen uno o dos
enlaces dobles mediante tratamiento con agentes deshidrogena-
dores, y/o porque una base de fórmula I mediante tratamiento
con un ácido se transforma en una de sus sales de adición de
ácido fisiológicamente compatibles o por tratamiento con un
10 agente de cuaternización en una de sus sales amónicas cuater-
narias fisiológicamente compatibles, y/o porque una sal iso-
quinolinica cuaternaria obtenida por tratamiento con agen-
tes reductores se transforma en el correspondiente derivado
de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15 2. Procedimiento para la obtención de derivados de
isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente memoria.

Esta memoria consta de 30 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

20

Madrid - 9 DIC. 1974

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER

p. p. Firmado: L. Gasta Fernández