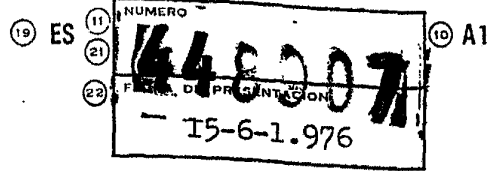


IN.-



ESPAÑA



PATENTE DE INVENCION



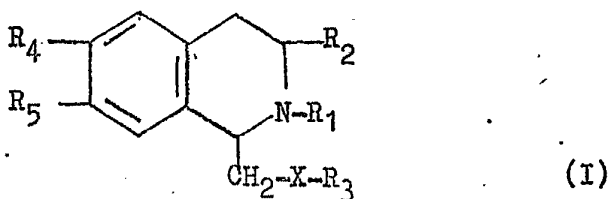
30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
82004/1973	20-7-1.973	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	428.442
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,3,4-TETRA HIDROISOQUINOLEINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Teiji Kishimoto; Hiromu Kochi y Yoshiyuki Kaneda, todos de naciona- lidad japonesa los cuales han cedido sus derechos a la compañía so- licitante.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		



1 Esta invención se refiere a nuevos derivados de
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, que poseen actividad rela-
 jante sobre los músculos lisos. Esta invención también se
 refiere a la preparación de derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-
 5 isoquinoleína, nuevos y conocidos.

Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos de-
 rivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y sus sales far-
 macéuticamente aceptables.

10 Los nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei-
 na de esta invención pueden ser representados por la fórmu-
 la:



20 donde R_1 y R_2 son cada uno de ellos hidrógeno o alquilo in-
 ferior, R_3 es fenilo conteniendo uno o varios sustituyentes
 seleccionados entre el grupo formado por alquencil(inferior)-
 oxi, mercapto, alquil(inferior)tio, sulfamoilo y sulfamoilo
 monosustituído o disustituído o un grupo heterocíclico, R_4 y
 R_5 son cada uno de ellos hidroxilo o hidroxilo protegido y X es
 -O- o -S-.

25 En esta memoria, se sobreentiende que el término "in-
 ferior" utilizado en relación con los radicales derivados de
 alcano o alqueno, como alquilo o alquencilo significa un gru-
 po de 1 a 6 átomos de carbono salvo indicación en contrario.

30 El ejemplo adecuado de alquilo inferior puede ser un
 grupo de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, pro-



1 pilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo,
hexilo o similares y preferiblemente de 1 a 4 átomos de car-
bono y todavía mejor de 1 á 2 átomos de carbono.

5 El ejemplo adecuado de alquenil(inferior)oxi puede
ser un grupo de 2 a 6 átomos de carbono, como viniloxi, alil-
oxi, 1-propeniloxi, 1-isopropeniloxi, 2-buteniloxi, 3-bute-
niloxi, penteniloxi, hexeniloxi o similares y preferiblemen-
te un grupo de 2 a 4 átomos de carbono.

10 El ejemplo adecuado de alquil(inferior)tio puede ser
un grupo de 1 a 6 átomos de carbono como metiltio, alquil-
tio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-
butiltio, pentiltio, hexiltio, o similares y preferiblemente
un grupo de 1 a 4 átomos de carbono y todavía mejor de 1 ó 2
átomos de carbono.

15 El ejemplo adecuado de sulfamoilo monosustituído o
disustituído puede ser, por ejemplo, mono o dialquil(infe-
rior)sulfamoilo (v.g. metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dime-
tilsulfamoilo o dietilsulfamoilo) y similares.

20 El grupo heterocíclico comprende grupos heterocíclici-
cos alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, mono-
cíclicos o policíclicos, que contienen por lo menos un hetero-
átomo seleccionado entre el grupo formado por oxígeno, azufre,
nitrógeno y similares. El ejemplo adecuado de grupos hetero-
cíclicos puede ser un heteromonociclo insaturado de 3 a 8
25 miembros, conteniendo un átomo de azufre (v.g. tienilo), un
heterociclo condensado insaturado conteniendo un átomo de
azufre (v.g. benzotienilo), un heteromonociclo de 3 a 8 miem-
bros insaturado, conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. furilo,
piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo), un heteromonociclo de 3
30 a 8 miembros saturado, conteniendo un átomo de oxígeno (v.g.

15 JUN.



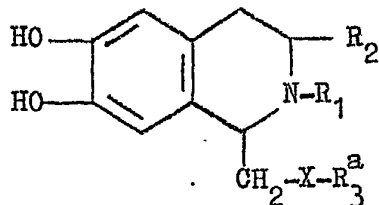
1 tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo), un heterociclo condensa-
sado insaturado conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. isobenzofuranilo, cromenilo o xantenilo), un heteromonociclo de 3
5 a 8 miembros insaturado, conteniendo de 1 a 4 átomos de nitrógeno (v.g. 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, diazolilo, triazolilo o tetrazolilo), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros saturado, conteniendo
10 de 1 a 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo o piperazinilo), un heterociclo condensado insaturado conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoleilo, isoquinoleilo, benzotriazolilo o bencimidazolilo), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros insaturado, conteniendo un átomo de oxígeno y
15 de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros saturado, conteniendo 1 ó 2 átomos de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g. sidnonilo), un heterociclo condensado insaturado conteniendo un átomo de oxígeno y 1 ó 2 átomos de nitrógeno
20 (v.g. benzoxazolilo o benzoxadiazolilo), un heteromonociclo de 3 a 8 miembros insaturado, conteniendo un átomo de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (v.g. tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo), un heterociclo condensado insaturado conteniendo un átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno (v.g.
25 benzotiazolilo o benzotiadiazolilo) y similares y el grupo heterocíclico antes ilustrado puede contener uno o más sustituyentes apropiados en la posición adecuada del anillo heterocíclico, siendo dichos sustituyentes, por ejemplo,
30 alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo,



1 butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo), alquil-
(inferior)tio (v.g. metiltio, etiltio, propiltio, isopropil-
tio o butiltio), arilo (v.g. fenilo, tolilo o xililo), oxo
y similares.

5 Los grupos protectores adecuados del grupo hidroxí
en el término "hidroxí protegido" pueden incluir cualquiera
de los grupos protectores convencionales del hidroxí, por
ejemplo acilo, (v.g. benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxi-
carbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxi-
10 carbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)bencil-
oxicarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)benciloxicarbonilo, terc-
butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicar-
bonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo,
2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo,
15 3-yodopropoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantil-
oxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, 8-quinoleiloxicar-
bonilo, metanosulfonilo, benzosulfonilo, p-toluensulfonilo,
formilo, acetilo, benzoilo, toluoilo, fenilacetilo, tri-
fluoracetilo o fenoxiacetilo), alquilo inferior (v.g. metilo,
20 etilo, propilo o isopropilo), alilo, arilo (v.g. fenilo,
tolilo, xililo o naftilo), aralquilo inferior (v.g. bencilo,
fenetilo o tritilo), tetrahidropiranilo, metoximetilo, 2-ni-
trofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio y similares y también inclu-
ye el caso en que R₄ y R₅ están combinados entre sí para for-
25 mar un grupo alquilen(inferior)dioxi (v.g. metilendioxi o
etilendioxi).

Otro objeto de esta invención es proporcionar varios
métodos para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,4-
30 tetrahidroisoquinoleína (I) así como otros conocidos, de
fórmula:



(A)

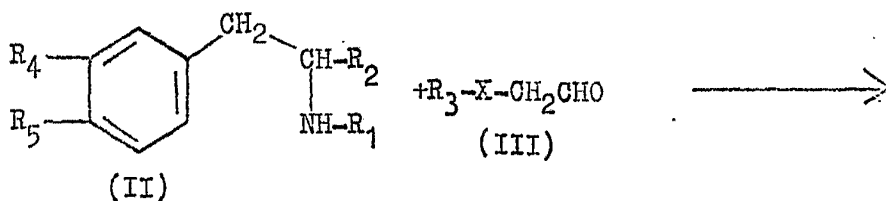
5 donde R_1 , R_2 y X son los definidos anteriormente, R_3^a es fenilo con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, haloalquilo inferior, nitro, amino, amino monosustituído o disustituído, arilo y ariloxi.

10 Los diversos métodos para la preparación de los compuestos (I) de esta invención pueden ser clasificados como sigue:

- 15
1. Cierre del anillo a partir de una estructura de fenetilamina.
 2. Reducción de un derivado de 3,4-dihidroisoquinoleina.
 3. Separación de un grupo protector de cada grupo hidroxilo en la posición 6 y/o 7 del anillo de isoquinoleina, cada uno de los cuales será ilustrado con detalle en lo que
- 20 sigue:

1. Cierre del anillo a partir de un compuesto de fenetilamina

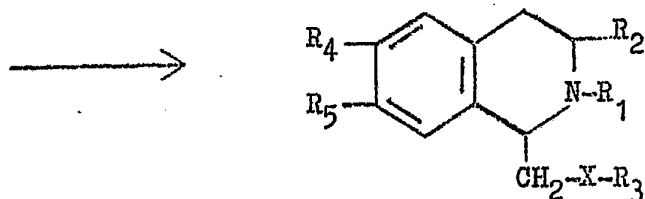
Este método de cierre del anillo está representado por el siguiente esquema:





15

1



5

(I)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y X son los definidos anteriormente.

10

En este método, el compuesto de fenetilamina (II) es sometido a una reacción de cierre del anillo para dar el compuesto deseado (I).

La reacción de cierre del anillo se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (II) o una sal del mismo con el aldehído (III) o un derivado reactivo del mismo.

15

Las sales adecuadas del compuesto (II) pueden ser las sales de ácidos inorgánicos (v.g. hidrocloreuro, sulfato o hidrobromuro) y las sales de ácidos orgánicos (v.g. acetato, picrato, maleato o tartrato).

20

El derivado reactivo del aldehído (III) comprende todos los compuestos convertibles en el compuesto (III) que llevan un grupo formilo libre bajo las condiciones de reacción del método de cierre del anillo y los compuestos con una actividad equivalente a la del compuesto (III) en esta reacción. Un ejemplo adecuado de este derivado reactivo puede ser (a) los derivados sobre el grupo formilo del compuesto (III), como acetal, hemiacetal, hidrato (diol), diol monoacilado o diacilado, tioacetal, hemitioacetal, base de Schiff, oxima, semicarbazona, tiosemicarbazona, alcoxalilo

25

(v.g. metoxalilo, etoxalilo, etc.) o similares; (b) compuestos donde el grupo formilmetileno del aldehído (III) está en

30



1 forma de 2-aciloxivinilo (v.g. 2-acetoxivinilo o 2-propio-
niloxivinilo), 2-alcoxi(inferior)vinilo (v.g. 2-metoxivini-
lo, 2-etoxivinilo, 2-propoxivinilo o 2-isopropoxivinilo),
5 2-(alquil(inferior)tiovinilo (v.g. 2-metiltiovinilo, 2-etil-
tiovinilo o 2-propiltiovinilo), 2-aminovinilo y (c) compues-
tos sustituidos con el símbolo Z (donde Z es carboxi o sus
derivados para un átomo de hidrógeno sobre el grupo metileno
adyacente al grupo formilo de los compuestos (a) o (b) antes
mencionados).

10 Un ejemplo adecuado del derivado del grupo carboxi pa-
ra Z pueden ser todos los ésteres activos o inactivos tales
como los ésteres alquílicos, cíclicos o acíclicos, saturados
o insaturados (v.g. éster metílico, éster etílico, éster
propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster terc-
15 butílico, éster ciclohexílico, éster cicloheptílico, éster
vinílico, éster 1-propenílico, éster 2-propenílico o éster
3-butenílico); un éster arílico (v.g. éster fenílico, éster
xilílico, éster toílico o éster naftílico); un éster aral-
quílico (v.g. éster bencílico o éster fenético) o simila-
20 res; todas las amidas de ácido como amida, N-alquil(inferior)-
amida (v.g. N-metilamida o N-etilamida); N-fenilamida; una
N,N-dialquil(inferior)amida (v.g. N,N-dimetilamida, N,N-di-
etilamida o N-etil-N-metilamida); y otras amidas de ácido
con imidazol, imidazol 4-sustituído o similares; y anhídri-
25 dos de ácido tales como los anhídridos mixtos con ácido di-
alquilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico ha-
logenado, ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido
tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alquilcarbónico, un áci-
do carboxílico alifático (v.g. ácido piválico, ácido penta-
30 noico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico o ácido



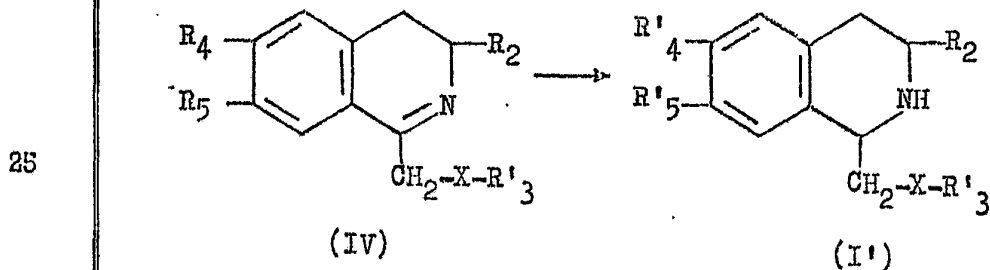
1 cloroacético) o un ácido carboxílico aromático (v.g. ácido benzoico); o un anhídrido simétrico.

5 Esta reacción de cierre del anillo se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados son, por ejemplo, un ácido inorgánico (v.g. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico) y un ácido orgánico (v.g. ácido acético, ácido propiónico o ácido pícrico). La reacción se efectúa habitualmente con o sin un disolvente, a la temperatura ambiente o calentando suave o fuertemente. 10 El disolvente adecuado puede ser, por ejemplo, metanol, etanol, n-butanol, agua, benceno, cloroformo, dioxano y similares.

15 Algunos de los compuestos de partida (II) utilizados en la reacción de cierre del anillo son conocidos por el Chemical Abstracts, Vol. 45 (1951), columna 1970d y pueden ser preparados por el método allí descrito o por otros métodos análogos conocidos en la técnica.

2. Reducción de un derivado de 3,4-dihidroisoquinoleína

20 Este método de reducción está representado por el siguiente esquema:



30 donde R_2 , R_4 , R_5 y X son los definidos anteriormente, R'_3 es fenilo con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por mercapto, alquil(inferior)tio, sulfamoilo y sulfamoilo monosustituído o disustituído o un grupo hetero-



1 cíclico y R_4' y R_5' son cada uno de ellos hidroxilo o hidroxilo protegido.

5 Así, la 3,4-dihidroisoquinoleína (IV) o una de sus sales se somete a reducción para dar el compuesto descrito (I').

Las sales adecuadas del compuesto (IV) pueden ser las ilustradas en el caso del compuesto (II) en la reacción de cierre del anillo antes mencionada.

10 Para efectuar la reducción del compuesto (IV) puede adoptarse un método convencional conocido tal como una reducción catalítica, reducción con un agente reductor como un hidruro de aluminio y metal alcalino o un borohidruro de metal alcalino y reducción con un ácido y un metal. Se sobreentiende que el método de reducción empleado varía con el tipo de compuestos de partida (IV) a utilizar en la práctica.

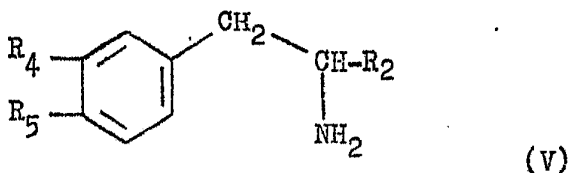
15 La reducción catalítica se efectúa de forma convencional empleando un catalizador corriente como paladio en carbón, níquel Raney, óxido de platino y similares y también puede efectuarse bajo presión elevada. La reacción que utiliza un hidruro de aluminio y metal alcalino se lleva a cabo por métodos convencionales, en un disolvente como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano o similares. Son ejemplos de hidruros de aluminio y metales alcalinos adecuados, por ejemplo, un hidruro de aluminio y metal alcalino
20 (v.g. hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y aluminio) y un hidruro de aluminio y metal alcalino-térreo (v.g. hidruro de calcio y aluminio o hidruro de magnesio y aluminio). La reacción que utiliza un ácido y un metal se efectúa de acuerdo con un método convencional, empleando un ácido
25 como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético,
30



1 etc. y un metal como hierro, cinc, estafio o similares. La
 reacción que utiliza un borohidruro de metal alcalino tam-
 bién se lleva a cabo por un método convencional, en un di-
 5 solvente como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxo-
 no, etc. Son ejemplos de borohidruro de metal alcalino ade-
 cuado, por ejemplo, un borohidruro de metal alcalino (v.g.
 borohidruro sódico o borohidruro de litio) y un borohidruro
 de metal alcalino-térreo (v.g. borohidruro magnésico o boro-
 hidruro cálcico).

10 Cuando uno o los dos grupos R_4 y R_5 son un grupo hi-
 droxi protegido y los grupos protectores son grupos reduci-
 bles, también pueden ser reducidos al grupo hidroxil libre en
 el transcurso de la reducción del compuesto (IV). Este caso
 también está incluido en los límites de esta invención.

15 Los compuestos de partida (IV), que son nuevos, pueden
 prepararse por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmu-
 la:

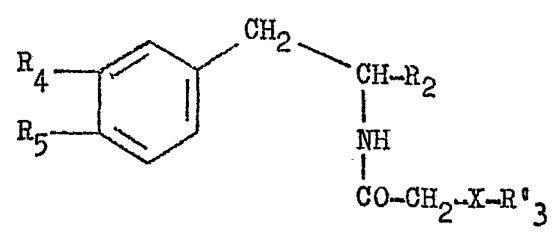


donde R_2 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente, con un
 compuesto de fórmula:

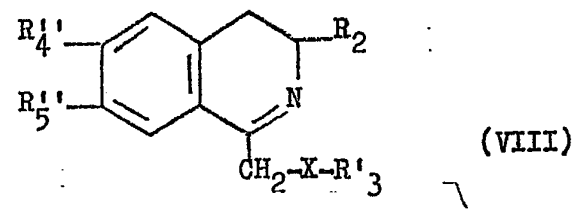


donde R_3^1 y X son los definidos anteriormente o un derivado
 reactivo del mismo en el grupo carboxi, y después tratando
 el compuesto resultante de fórmula:

15 JUN 1955



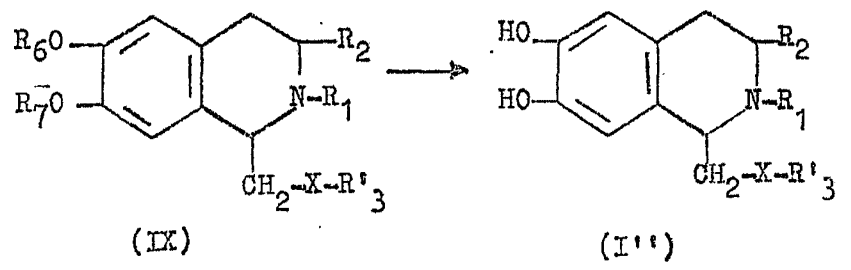
donde R_2 , R_3' , R_4 , R_5 y X son los definidos anteriormente, con un agente deshidratante o sometiendo un compuesto de fórmula:



donde R_2 , R_3' y X son los definidos anteriormente, uno de los grupos R_4'' y R_5'' es hidroxil protegido y el otro es hidroxil o hidroxil protegido, a una reacción de separación del grupo protector sobre el hidroxil.

3. Separación de un grupo protector sobre cada hidroxil de las posiciones 6 y/o 7 del anillo de isoquinolcina

La reacción de separación de un grupo protector sobre cada hidroxil puede ser representada por el siguiente esquema:



donde R_1 , R_2 , R_3' y X son los definidos anteriormente, uno de los grupos R_6 y R_7 es un grupo protector del hidroxil y el



1 otro es hidrógeno o un grupo protector del hidroxilo.

En este método, el compuesto (IX) o una sal del mismo se somete a una reacción de separación del grupo protector del hidroxilo para dar el compuesto (I'').

5 Las sales adecuadas de los compuestos (IX) pueden ser las ilustradas para los compuestos (II) en la reacción de cierre del anillo antes mencionada.

10 Los ejemplos de grupos protectores adecuados del hidroxilo para R₆ y R₇ también pueden ser los ilustrados como "hidroxilo protegido" para R₄ y R₅, como se ha mencionado anteriormente.

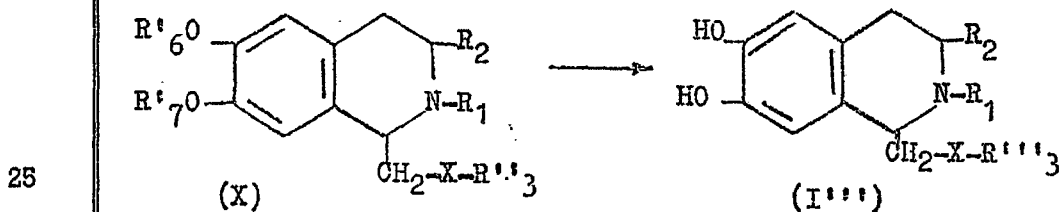
15 La reacción de separación de los grupos protectores se lleva a cabo por un método convencional conocido en la técnica, por ejemplo por hidrólisis o reducción catalítica del compuesto (IX) o de sus sales. Sin embargo, debe entenderse que las condiciones de reacción para separar los grupos protectores pueden variar con el tipo de grupos protectores utilizados. En el caso de que los grupos protectores sean, por ejemplo, grupos como bencilo, benciloxicarbonilo, alcoxi-
20 carbonilo sustituido, adamantiloxicarbonilo, tritilo, metoximetilo, feniltio sustituido o similares, los grupos protectores pueden ser separados por hidrólisis, que se realiza por tratamiento de los compuestos (IX) o de sus sales con agua, preferiblemente en presencia de un ácido como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido
25 trifluoroacético y similares. La hidrólisis también puede efectuarse en un disolvente tal como un disolvente orgánico hidrofílico. En el caso de que los grupos protectores sean, por ejemplo, grupos como benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2-piridilmetoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo,
30



1 bencilo, tritilo o similares, los grupos protectores pueden
ser separados por reducción catalítica, que se lleva a cabo
por un método convencional conocido en la técnica, en pre-
5 sencia de un catalizador convencional como paladio en carbón
o similares. En el caso de que el grupo protector sea trifluor-
acetilo, puede ser fácilmente separado solo por tratamiento
de los compuestos (IX) o de sus sales con una solución acuosa
alcalina, tal como una solución acuosa de bicarbonato sódico.
Se sobreentiende que también puede emplearse cualquier otro
10 método convencional de separación del grupo protector del hi-
droxi.

Aparte de las descripciones anteriores, la reac-
ción de separación en el caso de que el grupo protector sea
alquilo inferior se describe específicamente más adelante,
15 ya que ha tenido éxito en esta invención una nueva aplicación
de esta reacción de separación para dar el compuesto conocido
(A) antes mencionado.

La reacción de separación del grupo protector alquilo
inferior sobre el hidroxilo es ilustrada por la siguiente ecua-
20 ción:



30 donde R_1 , R_2 y X son los definidos anteriormente, R_3 es fe-
nilo con uno o varios sustituyentes seleccionados entre el
grupo formado por hidroxilo, halógeno, haloalquilo inferior,
mercapto, nitro, amino, amino monosustituído o disustituído,



1 alquil(inferior)tio, alcoxi inferior, alquenil(inferior)oxi,
arilo, ariloxi, aciloxi, aralquil(inferior)oxi, sulfamoilo,
sulfamoilo monosustituído o disustituído y alquilen(inferior)-
5 dioxo o un grupo heterocíclico, R_3'' es fenilo con uno o va-
rios sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por
hidroxi, halógeno, haloalquilo inferior, mercapto, nitro,
amino, amino monosustituído o disustituído, alquil(inferior)-
tio, arilo, ariloxi, sulfamoilo, y sulfamoilo monosustituído
o disustituído o un grupo heterocíclico y uno de los grupos
10 R_6^I y R_7^I es alquilo inferior y el otro es hidrógeno o alquilo
inferior o bien R_6^I y R_7^I están unidos entre sí para formar un
grupo alquilen inferior.

15 Así, los compuestos (X) o sus sales se someten a una
reacción de conversión del alcoxi inferior en hidroxi para
dar los compuestos (I''').

Se sobreentiende que los compuestos (I''') incluyen
tanto los compuestos conocidos (A) como los nuevos.

20 Las sales adecuadas de los compuestos (X) pueden ser
las ilustradas para los compuestos (II) en la reacción de
cierre del anillo.

25 Los términos "alquilo inferior", "alquil(inferior)tio"
"alquenil(inferior)oxi", "sulfamoilo monosustituído o disus-
tituído" y "un grupo heterocíclico" también son los descri-
tos en la ilustración dada de los mismos grupos anteriormen-
te.

El término "halógeno" significa cloro, bromo, flúor o
yodo.

30 Un ejemplo adecuado de haloalquilo inferior puede ser
un grupo de 1 a 6 átomos de carbono como clorometilo, fluor-
etilo, cloropropilo, bromopropilo, yodobutilo, cloropentilo,



1 bromocloroetilo, diclorometilo, dicloroetilo, dibromometilo,
dibromoctilo, difluormetilo, dicloropropilo, diclorobutilo,
dibromopropilo, difluorpropilo, difluorpropilo, triclorometilo,
tribromometilo, trifluormetilo, tricloroetilo, tribromoctilo
5 o similares y preferiblemente un grupo de 1 a 4 átomos de car-
bono y todavía mejor de 1 ó 2 átomos de carbono.

Un ejemplo adecuado de amino monosustituído o di-
sustituído puede ser, por ejemplo, mono o di-alquil(inferior)-
amino (v.g. metilamino, etilamino, propilamino, isopropil-
10 amino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino o dipropil-
amino), un acilamino, (v.g. acetilamino, propionilamino, iso-
propionilamino, benzoilamino, toluoilamino, bencilcarbonilami-
no, p-clorobenzoilamino, o-nitrobenzoilamino o m-metoxiben-
zoilamino), un arilamino (v.g. fenilamino, ó-nitrofenilamino,
15 m-nitrofenilamino o p-nitrofenilamino), un aralquil(inferior)-
amino (v.g. bencilamino o p-bromobencilamino) y un alcano o
benzosulfonilamino (v.g. metanosulfonilamino, etanosulfonil-
amino, benzosulfonilamino, toluensulfonilamino, p-metoxiben-
zosulfonilamino) o similares.

20 Un ejemplo adecuado de alcoxi inferior puede ser un
grupo de 1 a 6 átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propo-
xi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, iso-
pentoxi, hexiloxi o similares y preferiblemente un grupo
de 1 a 4 átomos de carbono y todavía mejor de 1 ó 2 átomos
25 de carbono.

Un ejemplo adecuado de arilo puede ser, por ejemplo,
fenilo, tolilo, xililo, etc.

30 Un ejemplo adecuado de ariloxi puede ser, por ejemplo,
fenoxi, toliloxi o xililoxi.



1 Un ejemplo adecuado de aciloxi puede ser, por ejemplo,
un alcanoil(inferior)oxi (v.g. acetoxi, propioniloxi, isopro-
pioniloxi, o butiriloxi) y un aroiloxi (v.g. benzoiloxi, to-
luoiloxi, p-clorobenzoiloxi, nitrobenzoiloxi u o-metoxiben-
5 zoiloxi), un ariloxi(o tio)carboniloxi (v.g. fenoxicarbonil-
oxi o feniltiocarboniloxi) o un aralcanoil(inferior)oxi
(v.g. bencilcarboniloxi).

 Un ejemplo adecuado de aralquil(inferior)oxi puede ser,
por ejemplo, benciloxi, tolimetiloxi o xililmetiloxi.

10 Un ejemplo adecuado de alquilen(inferior)dioxi puede
ser un grupo alquilen(inferior)dioxi de 1 a 3 átomos de car-
bono, como metilendioxi, dimetilmetilendioxi, etilendioxi o
similares.

15 En las definiciones anteriores, el anillo bencénico
de arilo, ariloxi o aralquil(inferior)oxi puede llevar uno o
varios sustituyentes que no ejercen una influencia perjudi-
cial sobre la presente reacción, tales como halógeno (v.g.
flúor, cloro o bromo), nitro, alcoxi inferior (v.g. metoxi o
etoxi) o similares.

20 Para realizar la conversión de alcoxi para R_6^1 y/o R_7^1
de los compuestos (X) en hidroxí, pueden emplearse todos los
métodos utilizados convencionalmente para la conversión de
alcoxi en hidroxí en la presente invención.

25 Los métodos pueden ser, por ejemplo, uno que utilice
ácido (v.g. ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), un tri-
haluro de boro (v.g. tricloruro de boro o tribromuro de boro),
cloruro de aluminio, hidrocioruro de piridina, yoduro de li-
tio, sulfuro de litio y terc-butilo, mezclas de ellos y simi-
lares y cuando se utiliza en esta reacción la forma líquida
30 de estos reactivos, la reacción puede llevarse a cabo sin



1 disolvente. Con frecuencia se emplea el cloruro de metileno
como disolvente pero puede emplearse en esta invención cual-
quier otro disolvente que no ejerza una influencia perjudi-
cial en la reacción.

5 No existe ninguna limitación particular en cuanto a la
temperatura de reacción y es adecuadamente seleccionada de
acuerdo con el tipo de reactivos, disolventes y similares.

10 Durante la conversión, algunos de los sustituyentes
del grupo fenilo representados por R₃ pueden ser separables
también y este caso también está incluido dentro de la in-
vención.

15 De acuerdo con la reacción de separación de los com-
puestos (X) a compuestos (I^{III}), pueden prepararse los com-
puestos (I^{III}) más económicamente, ya que pueden emplearse ma-
terias primas de partida comerciales para la preparación de
los compuestos (X), como vainillina, sin ninguna modifica-
ción previa.

20 Entre los compuestos de partida utilizados en la reac-
ción de separación, los compuestos (IX) y algunos de los com-
puestos (X) son nuevos y otros de los compuestos (X) son co-
nocidos, por ejemplo en la Collection of Czechoslovakian
Chemical Communication, Vol. 32 (1967), pág. 1197 y pueden
prepararse por el método allí descrito. Los compuestos de
25 partida nuevos pueden prepararse, por ejemplo, reduciendo
los correspondientes compuestos del mismo tipo como el com-
puesto (IV), cuya preparación ha sido también ilustrada ante-
riormente.

30 Los compuestos deseados (I) y (A) obtenidos por los
métodos anteriores, pueden ser convertidos, si es necesario,
en sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido, tal



1 como un ácido inorgánico (v.g. ácido clorhídrico, ácido brom-
hídrico, o ácido sulfúrico) o un ácido orgánico (v.g. ácido
acético, ácido tartárico o ácido pícrico).

5 Los nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei-
na (I) de esta invención y sus sales farmacéuticamente acep-
tables ejercen una actividad relajante sobre los músculos
lisos, especialmente sobre los músculos lisos vasculares y
viscerales. Por consiguiente, presentan una acción vasodilata-
10 dora, inhibidora de la contracción intestinal e inhibidora
de la contracción de la vejiga, presentando menos actividad
broncodilatadora y son útiles como agentes vasodilatadores,
inhibidores de las contracciones intestinales e inhibidores
de las contracciones de la vejiga. Por lo tanto, los compues-
15 tos (I) de esta invención y sus sales farmacéuticamente acep-
tables pueden ser utilizados como medicamento para el trata-
miento de los trastornos espasmódicos de los órganos visce-
rales, v.g. irritabilidad del colon, colecistitis crónica,
etc.

20 Los nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
leina (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser
administrados por los métodos convencionales, con los tipos
habituales de dosis unitarias, o con los vehículos farmacéu-
ticos convencionales para ejercer sus actividades relajantes
sobre los músculos lisos de los animales domésticos.

25 Así, pueden ser utilizados en forma de preparados far-
macéuticos, que los contienen en mezcla con un vehículo far-
macéutico orgánico o inorgánico, adecuado para aplicaciones
enterales o parenterales. La administración oral mediante el
30 uso de tabletas, cápsulas o en forma líquida como suspensio-
nes, soluciones o emulsiones, resulta especialmente ventajo-



1 sa. Cuando se configuran en forma de tabletas, pueden emplear-
se los agentes ligantes y desintegrantes convencionales uti-
lizados en las dosis unitarias terapéuticas. Son ilustrativos
de los agentes ligantes que pueden ser mencionados la gluco-
5 sa, lactosa, goma arábica, gelatina, manitol, pasta de almi-
dón, trisilicato magnésico y talco. Son ilustrativos de los
agentes desintegrantes que pueden ser mencionados el almidón
de maíz, la queratina, la sílice coloidal y el almidón de pa-
tata. Cuando se administran como líquidos, pueden utilizarse
10 los vehículos líquidos convencionales.

La dosis unitaria o cantidad terapéuticamente efecti-
va de los compuestos (I) y de sus sales farmacéuticamente
aceptables para seres humanos puede variar entre amplios lí-
mites, por ejemplo desde 0,01 mg hasta unos 100 mg. El límite
15 superior viene definido solamente por el grado de efecto de-
seado y por consideraciones económicas. Para la administra-
ción oral, es preferible emplear alrededor de 1 mg a 100 mg
del agente terapéutico por dosis unitaria. Los experimentos
con animales indican que unas dosis de 0,1 a 10 mg aproxima-
20 damente, administradas por vía oral tres veces al día según
las necesidades, proporcionan una dosis diaria preferida. Na-
turalmente, la dosis del agente terapéutico particular utili-
zado puede variar considerablemente, por ejemplo, con la edad
del paciente y con el grado de efecto terapéutico deseado.
25 Cada dosis unitaria de los nuevos compuestos terapéuticos pue-
de contener alrededor de 0,5 a 99,5 % de los nuevos agentes
terapéuticos, calculado sobre el peso de toda la composición,
estando constituido el resto por los vehículos farmacéuticos
convencionales. Mediante el término vehículo farmacéutico se
30



1 pretende incluir las sustancias no terapéuticas que son con-
vencionalmente utilizadas con las dosis unitarias y compren-
den cargas, diluyentes, ligantes, lubricantes, agentes desin-
tegrantes y disolventes. Naturalmente, es posible adminis-
5 trar los nuevos agentes terapéuticos, es decir los compues-
tos puros, sin utilizar un vehículo farmacéutico. También es
posible administrar los nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinoleina (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables
en forma de mezcla con otros agentes que se utilizan como re-
10 laxantes de los músculos lisos y especialmente de los múscu-
los lisos vasculares y viscerales.

Las realizaciones prácticas y actualmente preferidas
de esta invención están mostradas en los siguientes ejem-
plos.

15

EJEMPLO 1

20

(A) Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución
de 3,3 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina y 5,2 g
de dietilacetal de (4-aliloxifenoxi)acetaldehído en una mez-
cla de 45 ml de n-butanol, 12 ml de agua y 2 gotas de ácido
clorhídrico concentrado. Después de la reacción, la mezcla se
concentra a sequedad. El residuo se cristaliza añadiendo ace-
tona y los cristales se recristalizan en una mezcla disolven-
te de 99 % de etanol y éter para dar 6,0 g de hidrocloreuro
de 1-(4-aliloxifenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
25 isoquinoleina, p.f. 114-116°C.

25

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$:

Calculado : C, 62,72; H, 6,10; N, 3,85; Cl, 9,74

Encontrado: C, 62,52; H, 6,37; N, 3,91; Cl, 9,65

30

(B) A una mezcla de 10 ml de n-butanol, 2,5 ml de agua
y una gota de ácido clorhídrico concentrado se añaden 0,63 g



1 de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina y 1,0 g de dietilacetato de (4-metiltiofenoxi)acetaldehido y la mezcla se
calienta a reflujo durante 5 horas. Después de la reacción,
5 la mezcla se concentra a sequedad bajo presión reducida. El
residuo se cristaliza añadiendo acetona y los cristales se
recristalizan en una mezcla disolvente de metanol y éter para
dar 1,2 g de hidrocioruro de 1-(4-metiltiofenoxi)metil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

Análisis para $C_{17}H_{19}NO_3S.HCl$:

10 Calculado : C, 57,70; H, 5,70; N, 3,96; Cl, 10,02
Encontrado: C, 57,30; H, 5,65; N, 3,82; Cl, 10,27.

(C) A una mezcla de 23 ml de ácido acético, 6,6 ml de
15 agua y 15 gotas de ácido clorhídrico concentrado se añaden
2,3 g de dietilacetato de (4-sulfamoilfenoxi)acetaldehido y
la mezcla se calienta durante 20 minutos a 110°C. A la solu-
ción se añaden 1,2 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetil-
amina y se calienta durante 3,5 horas a la misma temperatu-
ra. Después de la reacción, la mezcla se concentra a seque-
dad bajo presión reducida. El residuo se cristaliza añadiendo
20 acetona y los cristales se recristalizan en una mezcla disol-
vente de metanol y acetona para dar 1,8 g de hidrocioruro de
1-(4-sulfamoilfenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

Análisis para $C_{16}H_{18}N_2O_5S.HCl$:

25 Calculado: C, 49,68; H, 4,95; N, 7,24; S, 8,29
Encontrado: C, 49,58; H, 4,95; N, 7,01; S, 8,31.

(D) El siguiente compuesto se obtiene utilizando un
procedimiento similar a los de los Ejemplos anteriores 1(A)
30 a 1(C).



1 Hidrocloruro de 1-(4-aliloxifenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 191-193°C.

Análisis para $C_{19}H_{21}NO_3S.HCl$:

Calculado : C, 60,07; H, 5,84; N, 3,69; S, 8,44; Cl, 9,33

5 Encontrado: C, 60,03; H, 5,75; N, 3,75; S, 8,47; Cl, 9,60.

(E) Se agita durante 45 minutos a 80°C y durante hora y media a 90°C una mezcla de 3,9 g de hidrocloruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 6,1 g de dietilacetal de (2-pirimidinil)tiacetaldehído, 78 ml de n-butanol, 39 ml de agua y 2 gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se trata con carbón activo en polvo y después se lava tres veces con cloroformo y una vez con éter. La capa acuosa se concentra hasta un volumen de unos 15 ml. El precipitado se recoge por filtración y se lava con agua y después se recristaliza en metanol acuoso para dar agujas incoloras de hidrocloruro de 1-(2-pirimidinil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 204-205°C (desc.).

15 Análisis para $C_{14}H_{15}O_2N_3S.HCl.H_2O$:

Calculado : C, 48,90; H, 5,28; N, 12,22; S, 9,33; Cl, 10,31

20 Encontrado: C, 48,82; H, 5,10; N, 12,13; S, 9,67; Cl, 10,37.

(F) Se calienta a reflujo durante 19 horas una mezcla de 4,42 g de hidrocloruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 6,5 g de dietilacetal de (5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiacetaldehído, 88 ml de n-butanol, 44 ml de agua y 4 gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se lava tres veces con cloroformo y una vez con agua. La capa acuosa se concentra a

25

30



presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en 10 ml de metanol
1 y después se cristaliza añadiendo acetona. Los cristales se
recogen por filtración y se secan para dar 5,9 g de cristales
incoloros de hidrocloreuro de 1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina,
5 p.f. 224-225°C (desc.). El producto se recrystaliza en metanol
acuoso dando unas placas incoloras, p.f. 229-231°C.

Análisis para $C_{13}H_{16}O_2N_4S.HCl.1/2H_2O$:

Calculado : C, 46,21; H, 5,37; N, 16,58; S, 9,50; Cl, 10,50
Encontrado: C, 46,59; H, 5,41; N, 16,35; S, 9,28; Cl, 10,68.

10 (G) Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla
de 5 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina, 9,2 g
de dietilacetal de (2-tienil)tioacetaldehido, 100 ml de
n-butanol, 50 ml de agua y 5 gotas de ácido clorhídrico con-
centrado. Después de la reacción, el n-butanol se separa por
15 destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El
residuo se disuelve en agua y la solución se lava cinco ve-
ces con cloroformo y una vez con éter y después la capa acuosa
se concentra. El residuo oleoso se cristaliza añadiendo me-
tanol y acetona y los cristales se recrystalizan en acetona
20 acuosa para dar unos prismas de hidrocloreuro de 1-(2-tienil)-
tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f.
177-178°C.

Análisis para $C_{14}H_{15}O_2NS_2.HCl$:

Calculado : C, 50,97; H, 4,89; N, 4,25; S, 19,44; Cl, 10,75
25 Encontrado: C, 51,00; H, 4,88; N, 4,14; S, 19,02; Cl, 10,67.

(H) Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla
de 6,5 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina, 12,7 g
de dietilacetal de (5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetal-
dehido, 130 ml de n-butanol, 65 ml de agua y 6 gotas de ácido
30 clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol



1 se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión
reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se la-
va tres veces con cloroformo y una vez con éter. Se concentra
5 la capa acuosa y el residuo oleoso se cristaliza añadiendo
metanol y acetona. Los cristales se recogen por filtración y
se recrystalizan en una mezcla de etanol y acetona para dar
dihidrocloruro de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 199-
201°C (desc.).

10 Análisis para $C_{13}H_{15}O_2N_3S_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$:

Calculado : C, 39,98; H, 4,64; N, 10,74; S, 16,39; Cl, 18,12

Encontrado: C, 40,04; H, 4,50; N, 10,41; S, 16,47; Cl, 18,28

(I) Se calienta a reflujo durante 15 horas, con agi-
tación, una mezcla de 2,4 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxi-
15 fenetilamina, 3,7 g de dietilacetal de (4-piridil)oxiacetal-
dehido, 40 ml de n-butanol y 20 ml de ácido clorhídrico 1 N.
Después de la reacción, el n-butanol se separa por destila-
ción de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo
se disuelve en agua y la solución se lava dos veces con clo-
20 roformo y una vez con éter. Se concentra la capa acuosa y el
residuo oleoso se deja en reposo para formar 4,7 g de cris-
tales de dihidrocloruro de 1-(4-piridil)oximetil-6,7-dihidro-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. El producto se recrista-
liza en metanol acuoso dando agujas, p.f. 250-255°C (desc.).

25 Análisis para $C_{15}H_{16}O_3N_3 \cdot 2HCl \cdot 4/5H_2O$:

Calculado : C, 50,09; H, 5,49; N, 7,79; Cl, 19,72

Encontrado: C, 50,34; H, 5,48; N, 7,83; Cl, 19,33.

(J) Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla
de 1,62 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina,
30 2,6 g de dietilacetal de (1,2,5-tiadiazol-3-il)oxiacetal-



1 dehidro, 50 ml de n-butanol, 25 ml de agua y 3 gotas de ácido
clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol
se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión
5 reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se la-
va dos veces con cloroformo y una vez con éter y después la
capa acuosa se concentra para dar 2 g de cristales incoloros
de hidrocioruro de 1-(1,2,5-tiadiazol-3-il)oximetil-6,7-dihid-
droxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. El producto se re-
cristaliza en metanol acuoso para dar cristales incoloros si-
10 milares al algodón, p.f. 252°C (desc.).

Análisis para $C_{12}H_{13}O_3N_3S.HCl$:

Calculado : C, 45,64; H, 4,47; N, 13,31; S, 10,15; Cl, 11,23

Encontrado: C, 45,41; H, 4,24; N, 13,10; S, 10,19; Cl, 11,27.

15 (K) Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla
de 8,35 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina,
15,5 g de dietilacetal de (1,3,4-tiadiazol-2-il)tioacetal-
dehido, 160 ml de n-butanol, 80 ml de agua y 10 gotas de áci-
do clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol
se separa por destilación de la mezcla de reacción a presión
20 reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se la-
va dos veces con cloroformo y una vez con éter. Se concentra
la capa acuosa y el residuo oleoso se cristaliza añadiendo
metanol y acetona. Los cristales se recogen por filtración
y se secan para dar hidrocioruro de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-
25 tiometil-6,7-dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. El
producto se recrystaliza en metanol acuoso para dar unos cris-
tales granulados de color amarillo pálido, p.f. 234°C
(desc.).

30 Análisis para $C_{12}H_{13}O_2N_3S_2.HCl$:



1 Calculado : C, 43,43; H, 4,25; N, 12,66; S, 19,33; Cl, 10,68
Encontrado: C, 43,32; H, 4,18; N, 12,43; S, 19,10; Cl, 10,89.

5 (L) Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla
de 2,86 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina,
5,2 g de dietilacetal de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetal-
dehido, 57 ml de n-butanol, 28 ml de agua y 5 gotas de ácido
clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol se
separa por destilación de la mezcla de reacción a presión
10 reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución se la-
va dos veces con cloroformo y una vez con éter y después la
capa acuosa se concentra para dar 3,7 g de cristales incolo-
ros de hidrocioruro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. El producto se
recristaliza en una mezcla de metanol y éter para dar crista-
15 les incoloros, p.f. 215-216°C (desc.).

Análisis para $C_{12}H_{15}O_2N_5S.HCl.H_2O$:

Calculado : C, 41,44; H, 5,22; N, 20,14; S, 9,22; Cl, 10,19.
Encontrado: C, 41,63; H, 5,13; N, 19,90; S, 9,37; Cl, 10,34.

20 (M) Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla
de 2,14 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina,
4,8 g de dietilacetal de (2-benzotiazolil)tioacetaldehido,
75 ml de n-butanol y 10 ml de agua. Después de la reacción,
el n-butanol se separa por destilación de la mezcla de reac-
ción a presión reducida, al residuo se añaden 10 ml de agua
25 y 40 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita fuertemente.
El polvo precipitado se recoge por filtración, se lava con
acetona y se recristaliza en una mezcla de 30 ml de etanol
al 95 % y 30 ml de éter para dar hidrocioruro de 1-(2-benzo-
30 tiazolil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei-



1 na, p.f. 170-172°C.

(N) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando un procedimiento similar a los de los ejemplos anteriores 1(E) a 1(M).

5 (1) Hidrocloruro de 1-(2-oxotetrahydrofuran-3-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina, p.f. 236-239°C (desc.).

(2) 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina, p.f. 106-108°C.

10 (3) 1-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina, p.f. 96-99°C.

Preparación de los compuestos de partida (1) - (3)

(1) 1-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-3,4-dihidroisoquinoleina.

15 (i) N-(3,4-dibenciloxifenetil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetamida

A una suspensión de 10 g de ácido (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacético en 100 ml de benceno seco se añade una solución de 10,2 g de cloruro de tionilo en 30 ml de benceno seco y una gota de dimetilformamida, sucesivamente, a la temperatura ambiente y después la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de la reacción, se destila el disolvente para dar cristales de cloruro de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetilo. A una solución de 9,3 g de 3,4-dibenciloxifenetilamina en una mezcla de 90 ml de benceno seco y 10 ml de cloroformo seco se añaden en primer lugar 3,66 g de trietilamina y después, gota a gota y durante 20 minutos, agitando y enfriando con hielo, una solución del cloruro de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetilo anteriormente obtenido en una mezcla de 50 ml de benceno seco y 5 ml de cloroformo

20

25

30



1 seco. La mezcla se agita durante 30 minutos a la misma tem-
peratura y durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se
destila el disolvente y el residuo se disuelve en cloroformo.
La solución se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al
5 5 %, agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y
agua y se seca. El disolvente se separa por destilación y el
residuo se cristaliza en éter para dar 10,7 g de N-(3,4-di-
benciloxifenetil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetamida,
p.f. 110°C.

10 (ii) 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibencil-
oxi-3,4-dihidroisoquinoleina

Se calienta a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de
9,6 g de N-(3,4-dibenciloxifenetil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-
il)tioacetamida, 3,23 g de oxiclорuro de fósforo y 100 ml de
15 acetónitrilo seco. Se destila el disolvente y al residuo se
añade una mezcla de cloroformo y agua. La mezcla se alcali-
niza añadiendo solución acuosa de amoníaco y después se ex-
trae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca y
se destila el disolvente. El residuo se cristaliza tratándolo
20 con éter y los cristales se recrystalizan en una mezcla de
acetato de etilo y éter para dar 6 g de 1-(1-metil-1H-tetra-
zol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-3,4-dihidroisoquinoleina,
p.f. 146-148°C.

25 (2) Hidrocлoruro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinoleina

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
1 g de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-
3,4-dihidroisoquinoleina, 10 ml de etanol al 99 % y 10 ml de
ácido clorhídrico concentrado. Después de la reacción, se
30 destila el disolvente y el residuo se cristaliza en una mez-



1 cla de isopropanol y éter para dar 0,75 g de hidrocioruro
de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dihidroxi-3,4-
dihidroisoquinoleina, p.f. 130°C (desc.).

5 (3) 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-3,4-
dihidroisoquinoleina

(i) N-(3,4-dimetoxifenetil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
tioacetamida

10 Se calienta durante hora y media a 50°C una solución
de 10 g de ácido (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioacético y
10,2 g de cloruro de tionilo en una mezcla de 130 ml de ben-
ceno seco y una gota de dimetilformamida. El disolvente se
separa por destilación y al residuo se añade benceno seco.
El exceso de cloruro de tionilo se separa por evaporación del
15 benceno para dar cristales de cloruro de (1-metil-1H-tetra-
zol-5-il)tioacetilo. Una solución del cloruro de ácido ante-
riormente obtenido en una mezcla de 70 ml de benceno seco y
7 ml de cloroformo seco se añade gota a gota durante 30 minu-
tos, agitando y enfriando con hielo, a una solución de 8,0 g
de 3,4-dimetoxifenetilamina y 5,80 g de trietilamina en una
20 mezcla de 120 ml de benceno seco y 15 ml de cloroformo seco.
La mezcla se agita durante 1 hora a la misma temperatura y
además durante 1 hora a la temperatura ambiente, después de
lo cual se separa el disolvente. El residuo se disuelve en
acetato de etilo y la solución se lava sucesivamente con agua,
25 ácido clorhídrico al 5 %, agua, solución acuosa diluida de
bicarbonato sódico y agua y se seca. El disolvente se separa
por destilación y el aceite residual se cristaliza tratándolo
con éter. Los cristales se recogen por filtración y se la-
van con éter para dar 9,7 g de N-(3,4-dimetoxifenetil)-(1-
30 metil-1H-tetrazol-5-il)tioacetamida. Los cristales se re-



1 cristalizan en una mezcla de acetato de etilo y éter dando
cristales incoloros del compuesto del título, p.f. 90-92°C.

(ii) 1-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-
3,4-dihidroisoquinoleina

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas y 20 minutos
una mezcla de 9 g de N-(3,4-dimetoxifenetil)-(1-metil-1H-te-
trazol-5-il)tiacetamida, 4,5 g de oxiclорuro de fósforo y
90 ml de acetonitrilo seco. Se separa el disolvente y al re-
10 siduo se añaden 100 ml de ácido clorhídrico al 10 %. La solu-
ción se lava con acetato de etilo, se alcaliniza enfriando
con hielo mediante amoniaco acuoso y se extrae con cloroformo.
El extracto se lava con agua, se seca y se concentra. Los
cristales residuales se lavan con éter para dar 6,6 g de
15 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinoleina. Los cristales se recristalizan en una mezcla de etanol y éter para dar cristales incoloros del compuesto del título, p.f. 162-164°C.

EJEMPLO 2

(A) A una suspensión de 1 g de 1-(1-metil-1H-tetrazol-
20 5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-3,4-dihidroisoquinoleina en
10 ml de metanol se añaden 120 mg de borohidruro sódico y la
mezcla se agita durante hora y media a la temperatura ambien-
te. Después de la reacción los cristales precipitados se re-
cogen por filtración y se lavan con metanol para dar 0,88 g
25 de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. Estos cristales se recris-
talizan en etanol para dar cristales, p.f. 106-108°C.

(B) Se disuelven 0,2 g de hidrocлoruro de 1-(1-metil-
1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquino-
30 leina en 5 ml de metanol, calentando suavemente. A la solu-



1 ción se añaden 50 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agi-
ta durante hora y media a la temperatura ambiente. A la mez-
cla de reacción se añade ácido clorhídrico al 10 % y se con-
centra la solución. Se añade metanol seco al residuo y la ma-
5 teria insoluble se filtra, después de lo cual se evapora el
filtrado. El residuo se cristaliza tratándolo con acetona pa-
ra dar 0,16 g de hidrocloreuro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f.
215-216°C (desc.).

10 (C) A una mezcla de 3,2 g de 1-(1-metil-1H-tetrazol-
5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinoleina y 30 ml
de etanol se añaden 400 mg de borohidruro sódico y la mezcla
se calienta durante 2 horas a 50°C. El disolvente se separa
por destilación y el residuo se extrae añadiendo cloroformo.
18 El extracto se lava con agua, se seca y se concentra. El re-
siduo se cristaliza tratándolo con éter y los cristales se
recogen por filtración y se lavan con éter para dar 2,7 g de
1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleina. Los cristales se recristalizan en
20 una mezcla de acetato de etilo y éter dando cristales del
compuesto deseado, p.f. 96-99°C.

(D) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
un procedimiento similar a los de los Ejemplos anteriores
2(A) a 2(C).

25 (1) Hidrocloreuro de 1-(2-pirimidinil)tiometil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 204-205°C
(desc.).

30 (2) Hidrocloreuro de 1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-
il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina,
p.f. 229-231°C (desc.).



1 (3) Hidrocloruro de 1-(2-tienil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 177-178°C.

5 (4) Dihidrocloruro de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, 199-201°C (desc.).

(5) Dihidrocloruro de 1-(4-piridil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 250-255°C (desc.).

10 (6) Hidrocloruro de 1-(1,2,5-tiadiazol-3-il)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 252°C (desc.).

(7) Hidrocloruro de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 234°C (desc.).

15 (8) Hidrocloruro de 1-(2-benzotiazolil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 170-172°C.

(9) Hidrocloruro de 1-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)-tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 236-239°C (desc.).

20 (10) Hidrocloruro de 1-(4-metiltiofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

25 (11) Hidrocloruro de 1-(4-sulfamoilfenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

EJEMPLO 3

30 (A) Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 300 mg de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina preparada de acuerdo



1 con el Ejemplo 2(A), 3 ml de etanol al 99 % y 3 ml de ácido
clorhídrico concentrado. Después de la reacción, se destila
el disolvente y se añade etanol al residuo. La solución se
5 concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se
cristaliza añadiendo acetona. Los cristales se recristali-
zan en una mezcla de etanol y éter dando 220 mg de hidroclo-
ro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 215-216°C (desc.).

(B) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando
10 un procedimiento similar al del Ejemplo anterior 3(A).

(1) Hidrocloreuro de 1-(2-pirimidinil)tiometil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 204-205°C
(desc.).

(2) Hidrocloreuro de 1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-
15 tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f.
229-231°C (desc.).

(3) Hidrocloreuro de 1-(2-tienil)tiometil-6,7-dihidro-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 177-178°C.

(4) Dihidrocloreuro de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-
20 il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina,
p.f. 199-201°C (desc.).

(5) Dihidrocloreuro de 1-(4-piridil)oximetil-6,7-dihidro-
droxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 250-255°C
(desc.).

(6) Hidrocloreuro de 1-(1,2,5-tiadiazol-3-il)oximetil-
25 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 252°C
(desc.).

(7) Hidrocloreuro de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
30 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 234°C
(desc.).



1 (8) Hidrocloruro de 1-(2-benzotiazolil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 170-172°C.

5 (9) Hidrocloruro de 1-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 236-239°C (desc.).

(10) Hidrocloruro de 1-(4-metiltiofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 270°C (desc.).

10 (11) Hidrocloruro de 1-(4-sulfamoilfenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 270°C (desc.).

EJEMPLO 4

15 (A) A una solución de 100 mg de 1-(4-clorofenoxi)-metil-6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en 5 ml de cloruro de metileno anhidro se añaden 140 mg de tri-bromuro de boro a -60°C, enfriando y agitando y después la temperatura de reacción se eleva gradualmente hasta 15°C du-rante 22 horas. Después de la reacción, se concentra la mez-cla y el residuo oleoso se disuelve en 5 ml de metanol y 20 0,5 ml de agua. La solución se calienta a reflujo durante 10 minutos y después se destila el disolvente. El residuo amorfo se disuelve en acetona y a la solución se añade éter, dejando la mezcla en reposo. Los cristales precipitados se 25 recogen por filtración y se secan para dar 81 mg de hidro-bromuro de 1-(4-clorofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 232-233°C. El producto se identifica con una muestra por espectro infrarrojo y espec-tro RMN.

30 (B) En un baño de aceite se calienta a 200-210°C, du-rante media hora, una mezcla de 100 mg de 1-(4-clorofenoxi)-



1 metil-6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina,
150 mg de trihidrato de yoduro de litio y 38 mg de ácido ben-
zoico. Después de la reacción, el sólido precipitado se di-
suelve en metanol en el que se ha absorbido cloruro de hi-
5 drógeno y después la materia insoluble se separa por filtra-
ción. Se concentra el filtrado y al residuo se añade una pe-
queña cantidad de éter y la mezcla se deja en reposo. Los
cristales precipitados se recogen por filtración y se secan
para dar hidrocloreto de 1-(4-clorofenoxi)metil-6,7-dihidro-
10 xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 226°C. El producto
se identifica con una muestra por espectro infrarrojo y es-
pectro RMN.

(C) A una solución de 90 mg de 1-(4-clorofenoxi)metil-
6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina en 5 ml de clo-
15 ruro de metileno anhídrido se añaden 203 mg de tribromuro de
boro a -55°C, enfriando y agitando y después la temperatura
de reacción se eleva gradualmente hasta 5°C durante 17,5 ho-
ras. Después de la reacción, la mezcla se concentra a presión
reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de metanol y 0,5 ml
20 de agua y la solución se calienta a 60-80°C durante 10 minu-
tos y después se concentra. El residuo amorfo se disuelve en
acetona, se añade éter a la solución y la mezcla se deja en
reposo. Los cristales precipitados se recogen por filtración
y se secan para dar 77 mg de hidrobromuro de 1-(4-clorofeno-
25 xi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f.
232-233°C. El producto se identifica con una muestra por es-
pectro infrarrojo y espectro RMN.

(D) Se calienta a 100°C en un baño de aceite, durante
4,5 horas, una mezcla de 100 mg de 1-(4-clorofenoxi)metil-
30 6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, 3 ml de



1 ácido bromhídrico al 47 % y 1,5 ml de ácido acético y a la
mezcla se añaden además 0,5 ml de ácido bromhídrico al 47 %
y se continúa calentando durante media hora. Después de la
reacción, se separa el disolvente por destilación a presión
5 reducida. El residuo amorfo se disuelve en acetona, se añade
éter a la solución y la mezcla se deja en reposo. Los cris-
tales precipitados se recogen por filtración para dar 97 mg
de hidrobromuro de 1-(4-clorofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 232-233°C. El producto
10 se identifica con una muestra por espectro infrarrojo y es-
pectro RMN.

(E) Una suspensión de 100 mg de hidrocloruro de 1-(4-
clorofenoxi)metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolei-
na en agua se neutraliza con una solución acuosa concentrada
15 de amoníaco y después se extrae con acetato de etilo. El ex-
tracto se lava con agua y se seca y después el disolvente se
destila a presión reducida. La 1-(4-clorofenoxi)metil-6,7-
dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina así obtenida se di-
suelve en 1,5 ml de ácido acético, se añaden a la solución
20 3 ml de ácido bromhídrico al 47 % y la mezcla se calienta en
un baño de aceite a 100°C durante 4,5 horas. Después de la
reacción, el disolvente se destila a presión reducida. El re-
siduo se disuelve en 1 ml de acetona, se añade éter a la so-
lución y la mezcla se deja en reposo durante la noche. Los
25 cristales precipitados se recogen por filtración y se recrís-
talizan en una mezcla de metanol y éter dando cristales in-
coloros de hidrobromuro de 1-(4-clorofenoxi)metil-6,7-dihí-
droxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 230-232°C.

(F) A una solución de 100 mg de 1-(4-metoxifenoxi)me-
30 til-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina en 5 ml de



1 cloruro de metileno anhidro se añade una solución de 300 mg
de tribromuro de boro en 0,6 ml de cloruro de metileno anhi-
dro a -51°C , enfriando y agitando, y la mezcla se agita duran-
te 19 horas entre -51 y -20°C . Después de la reacción, se
5 destila el cloruro de metileno a presión reducida. Al resi-
duo se añaden 5 ml de etanol y 0,5 ml de agua, se calienta la
mezcla y después se destila el disolvente a presión reducida.
El residuo pulverulento incoloro se disuelve en acetona, se
añade éter a la solución y la mezcla se deja en reposo. Los
10 cristales precipitados se recogen por filtración para dar
un polvo incoloro de hidrobromuro de 1-(4-hidroxifenoxi)me-
til-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina.

(G) Los siguientes compuestos se obtienen empleando un
procedimiento similar a los de los Ejemplos anteriores 4(A)
15 a 4(F).

(1) Hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. $200-203^{\circ}\text{C}$
(desc.).

20 (2) Hidrocloruro de 1-(3,4-diclorofenoxi)metil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 99°C .

(3) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenoxi)metil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 262°C .

25 (4) Hidrocloruro de 1-(3-trifluorometilfenoxi)metil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. $233-235^{\circ}\text{C}$.

(5) Hidrocloruro de 1-(4-nitrofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. $238-240^{\circ}\text{C}$.

30 (6) Hidrocloruro de 1-(4-aminofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. $287-288^{\circ}\text{C}$.



1 (7) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenoxi)metil-3-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 156°C.

(8) Hidrocloruro de 1-(3-hidroxifenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 252-254°C.

5 (9) Hidrocloruro de 1-(2-hidroxifenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 239-241°C.

(10) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, amorfo.

10 (11) Hidrocloruro de 1-(2-fluorfenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 193-195°C.

(12) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 104-107°C.

15 (13) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenoxi)metil-2-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 231-232°C.

(14) Hidrocloruro de 1-(2-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 249-251°C.

(15) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 93-95°C.

20 (16) Hidrocloruro de 1-(3-clorofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 244-245°C.

(17) Hidrocloruro de 1-(4-bifenilil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 242-245°C (desc.).

25 (18) Hidrocloruro de 1-(4-fenoxifenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 222-223,5°C.

(19) Hidrocloruro de 1-(4-dimetilaminofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, amorfo.

30 (20) Hidrocloruro de 1-(4-metanosulfonamidofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f.



1 253-255°C.

(21) Hidrocloruro de 1-(4-metiltiofenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

5 (22) Hidrocloruro de 1-(4-sulfamoilfenoxi)metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 270°C (desc.).

10 (H) Se añade gota a gota a -60°C una solución de 2,4 g de tribromuro de boro en 5 ml de cloruro de metileno seco a otra solución de 0,5 g de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina obtenida en el Ejemplo 2(C) en 10 ml de cloruro de metileno seco. La temperatura de reacción se eleva hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se añaden 5 ml de metanol
15 a la mezcla de reacción enfriando con hielo y la mezcla se concentra a presión reducida. El aceite residual se cristaliza tratándolo con etanol y los cristales se recogen por filtración para dar 0,25 g de hidrobromuro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
20 isoquinoleina. Los cristales se convierten en su hidrocloruro por un método convencional y se recristalizan en una mezcla de etanol y éter para dar cristales incoloros de hidrocloruro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 215-216°C (desc.).

25 (I) Los siguientes compuestos se obtienen utilizando un procedimiento similar a los de los Ejemplos anteriores 4(A) a 4(F) y 4(H).

30 (1) Hidrocloruro de 1-(2-pirimidinil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 204-205°C (desc.).



1 (2) Hidrocloruro de 1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 229-231°C (desc.).

5 (3) Hidrocloruro de 1-(2-tienil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 177-178°C.

(4) Hidrocloruro de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 199-201°C (desc.).

10 (5) Dihidrocloruro de 1-(4-piridil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 250-255°C (desc.).

(6) Hidrocloruro de 1-(1,2,5-tiadiazol-3-il)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 252°C (desc.).

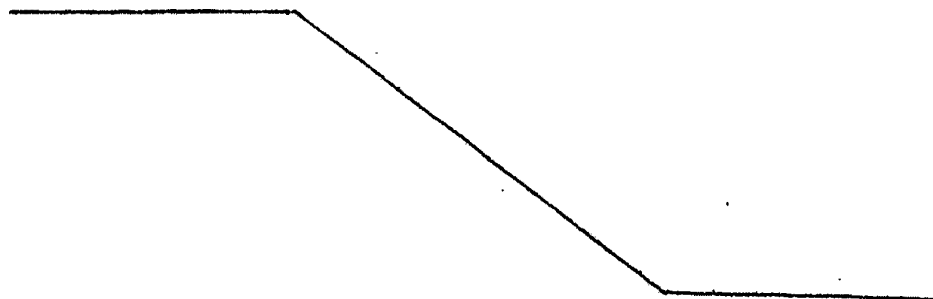
15 (7) Hidrocloruro de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 234°C (desc.).

(8) Hidrocloruro de 1-(2-benzotiazolil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 170-172°C.

20 (9) Hidrocloruro de 1-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)-tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, p.f. 236-239°C (desc.).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25



30

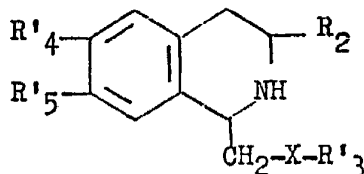


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina de fórmula general:

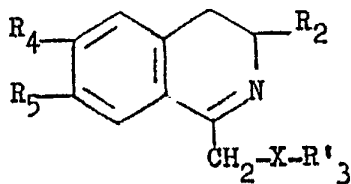
5



10

donde R_2 es hidrógeno o un alquilo inferior, R_3 es fenilo que tiene sustituyente(s) seleccionados del grupo formado por mercapto, alquiltio inferior, sulfamoilo y mono o sulfamoilo disustituído o un grupo heterocíclico, R_4 y R_5 son cada uno hidroxilo o un hidroxilo protegido y X es -O- o -S- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende el someter una 3,4,-dihidroisoquinoleina de fórmula general:

15



20

donde R_2 , R_3 y X son cada uno como se define anteriormente, R_4 y R_5 son cada uno hidroxilo o un hidroxilo protegido, o una sal del mismo, a reducción y opcionalmente someter el compuesto resultante a reacción de separación del grupo protector de hidroxilo.

25

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINA.

30

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y tres



1976 JUN 15

1 páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de Junio de 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5

10

15

20

25

30