



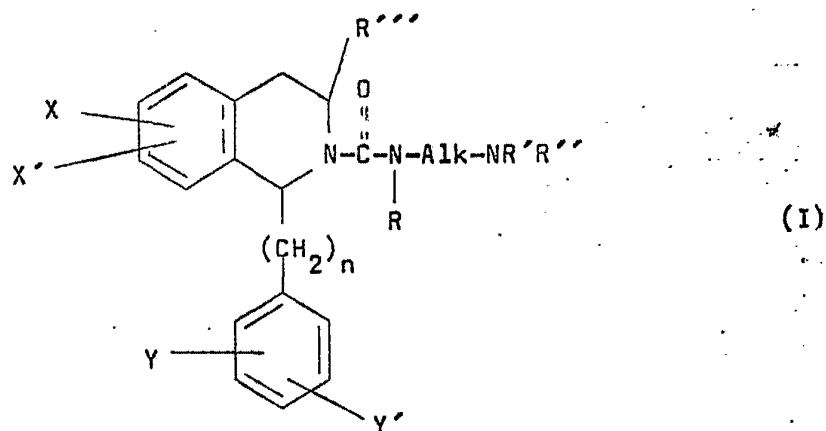
ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	448.973	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	16-6-76	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
381.505	23 de Julio de 1973	EE.UU de A.
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	
67 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 3,4-DIHIRO-2(1H)-ISOQUI NOLINCARBOXAMIDA.		
68 SOLICITANTE (S)		
G. D. SEARLE & CO.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.		
69 INVENTOR (ES)		
Peter K. Yonan.		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinocarboxamida, de fórmula general:



- 5 en la que X y X' son hidrógeno, alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, benciloxi, o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes, o X o X' juntos son un grupo metilendioxi o etilendioxi; Y e Y' son metilo, hidrógeno, halógeno, o alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7
- 10 átomos de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes; n es el número entero 0 ó 1; R es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono; Alk es alquileno conteniendo hasta 7 átomos de carbono y separando los átomos de nitrógeno fijados al mismo por un mínimo de 2 átomos de carbono; NR'R''
- 15 es dialquilamino en el que cada una de las porciones alquilo contienen de 1 a 7 átomos de carbono, N-cicloalquilo(alquilamino) en el que los grupos cicloalquilo contienen de 5 a 7 átomos de carbono y los grupos alquilo contienen de 1 a 7 átomos de
- 20 carbono, 1-pirrolidinilo, hexametilenimino, morfolino, piperidi

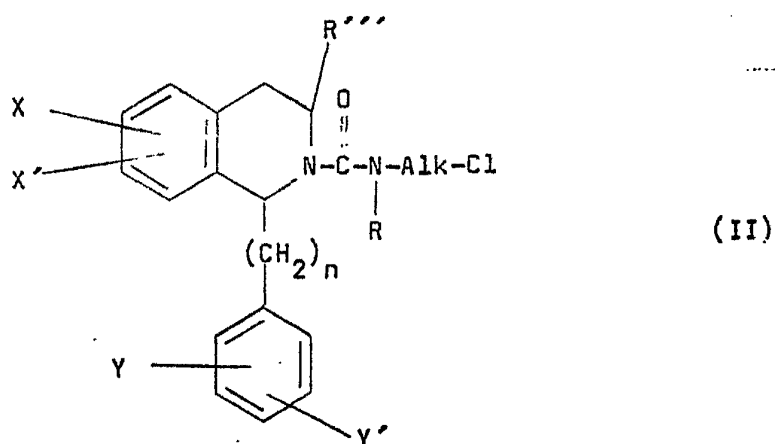
no, 4-fenilpiperidino, 4-bencilpiperidino, 4-metil-1-piperacini-
lo y 4-fenil-1-piperacini-
lo; y R''' es hidrógeno o un radical
metilo.

5 Los grupos alcoxi a que anteriormente se ha hecho
referencia son ejemplificados por grupos tales como metoxi, eto-
xi, propoxi e isopropoxi. Los grupos alquilo son igualmente
ejemplificados por metilo, etilo, propilo, isopropilo y simila-
res. Ejemplos de grupos dialquilamino serían los dimetilamino,
diethylamino, dipropilamino, diisopropilamino y similares. Ejem-
10 plos de grupos alquilenos son los grupos tales como etileno, pro-
pileno, trimetileno y 1,4-pentileno. Los átomos de halógeno in-
cluyen fluor, cloro, bromo y yodo. Los grupos cicloalquilo in-
cluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Equivalentes a los compuestos de fórmula (I), a
15 efectos de la presente invención, son las sales ácidas de adi-
ción y las sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente acep-
tables, de los mismos. Estas sales ácidas de adición pueden de-
rivar de una serie de ácidos orgánicos e inorgánicos tales co-
mo los ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico,
20 yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, succínico, tar-
tárico, cinámico, acético, benzóico, glucónico, ascórbico y si-
milares. De igual modo, las sales de amonio cuaternario pueden
derivarse de una serie de ésteres orgánicos de los ácidos sulfú-
rico, alhídrico y sulfónico aromático. Entre tales ésteres se
25 encuentran el cloruro y el bromuro de metilo, el cloruro de
etilo, el cloruro de propilo, el cloruro de butilo, el cloruro
de isobutilo, el cloruro y el bromuro de bencilo, el bromuro de
fenetilo, el cloruro de naftilmetilo, el sulfato de dimetilo,
el bencenosulfonato de metilo, toluensulfonato de etilo, etilen-
30 clorohidrina, propilenclorohidrina, bromuro de alilo, bromuro

de metalilo y bromuro de crotilo.

El objeto de la presente invención comprende poner en contacto un compuesto de fórmula:



5 con una amina secundaria apropiada de fórmula:



10 en donde X, X', Y, Y', n, Alk, NR'R'' y R''' se definen como anteriormente. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, preferentemente una cetona (por ejemplo, 2-butanona o acetona). Otros posibles disolventes incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, el benceno y el tolueno), los éteres de elevada temperatura de ebullición (por ejemplo, el dioxano), los alcoholes inferiores (por ejemplo, el metanol y el etanol), la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido. El tiempo y la temperatura no son críticos. Las temperaturas de reacción pueden 15 variar de la temperatura ambiente a aproximadamente 100° C., siendo típica una gama de temperaturas desde la temperatura ambiente a 60 - 70° C. El tiempo varía desde unas horas a varios

días, según la temperatura particular empleada.

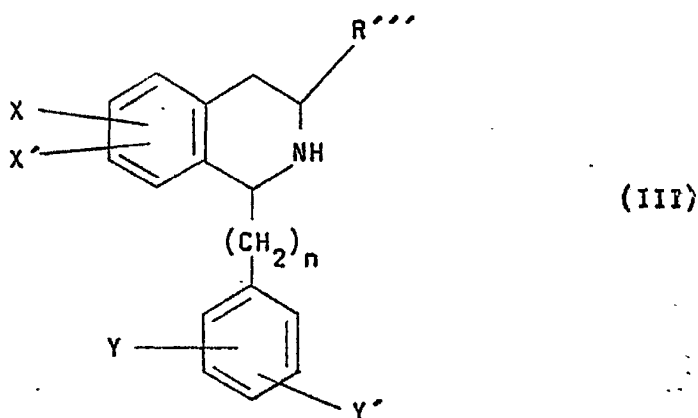
Un proceso alternativa para la preparación de los compuestos en cuestión, en el que R es un grupo alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono se realiza poniendo en contacto un compuesto de fórmula (I), en la que R es hidrógeno, con un haluro de alquilo inferior, en presencia de hidruro sódico o sodamida.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente que es no reactivo ante el hidruro sódico o la sodamida empleadas, siendo dimetilsulfóxido el disolvente de elección. Entre otros posibles disolventes se incluyen los éteres tales como el tetra hidrofuran y el dioxano. Cuando se utiliza sodamida, se puede también emplear un disolvente aromático, por ejemplo, el benceno o el tolueno. El tiempo y la temperatura no son críticos. La reacción puede realizarse a una temperatura variable de la temperatura ambiente a 100° C., prefiriéndose una gama de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 60 - 70° C. El tiempo de reacción suele variar de 3 a 24 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en los que al menos uno de las X y las X' es hidroxilo puede prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que al menos una de las X y X' es benciloxi. La desbencilación se efectúa convenientemente por hidrogenólisis catalítica. Entre los catalizadores adecuados se incluyen el platino, el níquel Raney, el óxido de cobre-cromo y el paladio (a opción sobre un soporte), siendo un catalizador particularmente preferido el paladio sobre carbón. La hidrogenación se realiza convenientemente en un disolvente, dependiendo la elección del disolvente del particular de partida empleado. Hablando en términos generales, puede utilizarse una amplia variedad de disolventes, tales como

los alcoholes, en los que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, el metanol, el etanol y el 2-propanol), los éteres (por ejemplo, el tetrahidrofuran), el agua y el ácido acético. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100° C., prefiriéndose una gama de temperatura de la temperatura ambiente a 50 - 60° C.

Los nuevos materiales de partida de fórmula (II) anterior pueden prepararse fácilmente poniendo en contacto un compuesto de fórmula:



en la que X, X', Y, Y', n, y R'''' son como anteriormente se han definido, con un cloroalquilisocianato, de fórmula:



en la que Alk es como anteriormente se han definido.

Los compuestos de esta invención son útiles debido a sus propiedades farmacológicas. En particular, poseen actividad como agentes anti-arrítmicos. Así pues, devuelven el ritmo cardíaco normal a animales en los que se ha hecho irregular

el ritmo cardíaco. La utilidad anti-arrítmica de los presentes compuestos es evidente por los resultados de una prueba estandarizada que estudia su capacidad para hacer mas lenta la taquicardia ventricular inducida por la aconitina en el corazón aislado del conejo. El procedimiento es fundamentalmente el descrito por Lucchesi [J. Pharmacol. Exp. Therap., 137, 291 (1962)], modificado en algunos detalles como sigue: los corazones se obtienen de conejos albinos adultos de ambos sexos y se perfunden en un aparato preparado según el diseñado por Anderson y Craver (J. Pharmacol. Exp. Therap., 93, 135 (1948)). La composición de la solución de perfusión es la misma que la de Lucchesi, pero el volumen se aumenta a 200 ml., y la temperatura se baja a 28°C. La aconitina (ordinariamente como nitrato) se administra en cuanto el latido cardíaco es regular y el trazado del electrocardiograma es normal, seleccionándose la dosis de manera que sea al menos doble del ritmo. Generalmente se inyecta 0,05 ml. de nitrato de aconitina al 0,1 % en solución salina fisiológica. Se registran electrocardiogramas a intervalos de 5 minutos después de la aparición del taquicardia ventricular hasta que dos lecturas sucesivas muestran la estabilidad del ritmo. El perfusado recogido durante este tiempo se retira sustituyéndolo por solución fresca en cantidad suficiente para 200 ml. Inmediatamente después de la estabilización, 2 mg. de compuesto disuelto o suspendido en 1 ml. de solución salina fisiológica se mezcla con la solución de perfusión. Diez minutos mas tarde se introduce una cantidad igual, seguido después de otros 10 minutos por el doble de la primera cantidad. La concentración final del compuesto en la solución de perfusión es de este modo de 40 mg. por litro. Los registros del electrocardiograma se continúan a intervalos de 5 minutos durante todo este tiempo y 10 minutos des

pués. Un compuesto se considera anti-arrítmico, si, en cualquier momento durante los 30 minutos que siguen de inmediato a la administración inicial en al menos la mitad de un mínimo de dos pruebas, reduce en un 50 % o mas el ritmo registrado 10 minutos después de la aparición de la taquicardia. Entre los compuestos de la presente invención que se han encontrado particularmente activos en esta prueba están los compuestos representantes N-(2-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida; 6,7-dimetoxi-1-fenil-N-(2-piperidinoetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida; N-(2-diisopropilaminoetil)-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida; N-{2-[N-ciclohexil(metilamino)]etil}-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida; 7-benciloxi-N-{2-[N-ciclohexil(metilamino)]etil}-6-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida; y N-{2-[N-ciclohexil(metilamino)]etil}-6-hidroxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.

En vista de sus potentes propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con vehículos farmacéuticos y administrarse en una amplia variedad de formas farmacéuticas bien conocidas adecuadas para administración oral o parenteral.

Los compuestos de la presente invención poseen también actividad antibiótica contra una serie de microorganismos. Así, inhiben el crecimiento de bacterias tales como el Bacillus subtili y Erwinia sp., hongos tales como Verticillium alboatrum y algas como la Chlorella vulgaris. Por otra parte, poseen actividad antihelmíntica. Gracias a su actividad antibiótica, estos compuestos pueden combinarse con diversos excipientes y adyuvantes conocidos en forma de polvos, soluciones, ungüentos y pulve

rizaciones para proporcionar composiciones útiles para fines de desinfección.

5 Los ejemplos siguientes ilustran mejor la presente invención. En estos ejemplos, las cantidades se expresan en partes en peso a menos que se especifique de otro modo, y las temperaturas indican en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$). La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que la que existe entre gramos y mililitros. Los máximos de absorción infrarroja se dan en centímetros recíprocos (cm^{-1}).

10

EJEMPLO 1

Una mezcla de 50 partes de 3-benciloxi-4-metoxi-benzaldehído, 25 partes de nitrometano, 2,1 partes de ácido acético glacial y 2,2 partes de n-butilamina en 39,5 partes de etanol se calentó hasta su disolución. La solución resultante se dejó estar durante la noche. Los cristales que se formaron se separaron por filtración y se lavaron con etanol. Se obtuvo de este modo 3-benciloxi-4-metoxi- β -nitrostireno, con una temperatura de fusión de aproximadamente $126 - 128^{\circ}\text{C}$.

20

La sustitución del 3-benciloxi-metoxibenzaldehído utilizado anteriormente por una cantidad similar de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído y la repetición sustancial del procedimiento anterior dió 4-benciloxi-3-metoxi- β -nitrostireno, con una temperatura de fusión de aproximadamente $118 - 121^{\circ}\text{C}$.

25

La sustitución del 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído utilizado anteriormente por una cantidad equivalente de 3,4-metilendioxi-benzaldehído o de 3,4-etilendioxi-benzaldehído, y la repetición sustancial del procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo proporcionó 3,4-metilendioxi- β -nitrostireno, con una temperatura de fusión de aproximadamente $159 -$

162° C., ó 3,4-etilendioxi-nitrostireno, con una temperatura de fusión de aproximadamente 146-148° C., respectivamente.

EJEMPLO 2

5 A una suspensión de 20 partes de hidruro de litio-
-aluminio en 444 partes de tetrahidrofuran y 177 partes de etil-
éter se añadió poco a poco, durante un período de una hora, una
solución tibia de 56 partes de 3-benciloxi-4-metoxi- β -nitrosti-
10 reno en 267 partes de tetrahidrofuran. La mezcla de reacción se
sometió a reflujo durante otras dos horas, y a continuación se
enfrió en hielo y se descompuso añadiendo 40 partes de agua en
71 partes de tetrahidrofuran, seguido por 40 partes en volumen
de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 25 % en peso,
seguido por 40 partes de agua. Las sales se retiraron por filtra-
15 ción y el filtrado se secó en sulfato anhídrico de calcio y se
purificó del disolvente a presión reducida para producir como
aceite, 3-benciloxi-4-metoxifenetilamina.

20 La sustitución del 3-benciloxi-4-metoxi- β -nitros-
tireno utilizado anteriormente por una cantidad similar de 4-ben-
ciloxi-3-metoxi- β -nitrostireno y la repetición sustancial del
anterior procedimiento, como aceite, da, 4-benciloxi-3-metoxi-
-fenetilamina.

25 La sustitución del β -nitrostireno sustituido ci-
tado en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equi-
valente de 3,4-metilendioxi- β -nitrostireno ó de 3,4-etilendioxi-
- β -nitrostireno, y la repetición sustancial del procedimiento
allí detallado proporcionó 3,4-metilendioxifenetilamina, como
aceite, ó 3,4-etilendioxifenetilamina, como aceite, respectiva-
mente.

EJEMPLO 3

Una solución de 45 partes de cloruro de benzoilo en 149 partes de cloroformo se añadió poco a poco durante un período de 30 minutos, a una solución de 78 partes de 3-benciloxi-4-metoxifenetilamina en 72 partes de trietilamina y 596 partes de cloroformo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante otros 90 minutos. A continuación se lavó dos veces con agua y una vez con solución de bicarbonato sódico acuoso diluido, se secó en sulfato cálcico anhidro y se purificó a bajo volumen a presión reducida. La adición de n-hexano dió lugar a la cristalización de la N-(3-benciloxi-4-metoxifenetil)benzamida. Este producto fundió a unos 136 - 138° C.

El anterior procedimiento se repitió utilizando una cantidad similar de 4-benciloxi-3-metoxifenetilamina en lugar de la 3-benciloxi-4-metoxifenetilamina. De este modo se obtuvo N-(4-benciloxi-3-metoxifenetil)benzamida, con una temperatura de fusión de 128 - 130° C,

La sustitución de la fenetilamina sustituida citada en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de 3,4-metilendioxifenetilamina o de 3,4-etilendioxifenetilamina, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado proporcionó N-(3,4-metilendioxifenetil)benzamida, con una temperatura de fusión de aproximadamente 98 - 100° C., ó N-(3,4-etilendioxifenetil)benzamida, con una temperatura de 115 - 117° C., respectivamente.

La sustitución de la fenetilamina sustituida del primer párrafo de este ejemplo, por una cantidad equivalente de 3,4-metilendioxi- α -metilfenetilamina, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado, proporcionó N-(3,4-etilendioxi- α -metilfenetil)benzamida.

EJEMPLO 4

Una solución de 64 partes de N-(3-benciloxi-4-metoxifenetil)benzamida y 192 partes de oxiclورو de fósforo en 348 partes de tolueno se sometió a reflujo durante 3,5 horas. La solución se extrajo en vacío hasta que se formó un precipitado. Se añadió etiléter filtrándose la mezcla. El residuo sólido, que era hidrocloreuro de 6-benciloxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, se disolvió en agua. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso diluido, extrayéndose la mezcla con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se secó en sulfato cálcico anhidro y se concentró hasta un bajo volumen, añadiéndose entonces en n-hexano. Los cristales que se formaron fueron separados por filtración. Se obtuvo de este modo 6-benciloxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de unos 144 - 145º C.

El procedimiento anterior se repitió utilizando una cantidad similar de N-(4-benciloxi-3-metoxifenetil)benzamida en lugar de la N-(3-benciloxi-4-metoxifenetil)benzamida. De esta manera, se obtuvo 7-benciloxi-6-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 134 - 137º C.

La sustitución de la benzamida sustituida citada en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de N-(3,4-metilendioxfenetil)benzamida ó de N-(3,4-etilendioxfenetil)benzamida, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado proporcionó 6,7-metilendioxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina ó 6,7-etilendioxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, respectivamente.

La sustitución de la benzamida sustituida del primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de N-

-(3,4-metilendioxi- α -metilfenetil)benzamida, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado proporcionó 6,7-metilendioxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina.

EJEMPLO 5

5 Una suspensión de 38 partes de 6-benciloxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina en 435 partes de etanol se calentó hasta aproximadamente 55 $^{\circ}$ C. Se añadieron 32 partes de borohidruro de sodio poco a poco durante un período de 45 minutos, manteniendo al mismo tiempo la temperatura de reacción a
10 50 - 60 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó durante otras 3 horas aproximadamente 50 $^{\circ}$ C., formándose un precipitado. A continuación se vertió la mezcla de reacción en agua y se separó el precipitado por filtración, obteniéndose 6-benciloxi-7-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 118 - 119 $^{\circ}$ C.

15 La sustitución de la 6-benciloxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina utilizada anteriormente por una cantidad similar de 7-benciloxi-6-metoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, y la repetición sustancial del procedimiento anterior proporcionó 7-benciloxi-6-metoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 123 - 125 $^{\circ}$ C.

20 La sustitución de la 3,4-dihidroisoquinolina sustituida citada en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de 6,7-metilendioxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina ó de 6,7-etilendioxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado proporcionó 6,7-metilendioxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 94 - 96 $^{\circ}$ C., o

6,7-etilendioxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 89 - 91° C., respectivamente.

5 La sustitución de la 3,4-dihidroisoquinolina sustituida citada en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de 6,7-metilendioxi-3-metil-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina, y la repetición sustancial del procedimiento allí detallado proporcionó 6,7-metilendioxi-3-metil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con una temperatura de fusión de aproximadamente 89 - 91° C.

10

EJEMPLO 6

50 partes de p-fluorobenzaldehído y 65 partes de 3,4-dimetoxifenetilamina se combinaron y calentaron en baño de vapor y en atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. A continuación se añadieron 800 partes en volumen de ácido clorhídrico al 20 % en peso, continuándose el calentamiento durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se hizo alcalina con hidróxido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó en sulfato cálcico anhidro y se extrajo en vacío para proporcionar 6,7-dimetoxi-1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de cristalización a partir de una mezcla de etiléter y n-hexano, el producto funde a unos 145 - 150° C.

15

20

25 Cuando se repitió el anterior procedimiento utilizando el benzaldehído sustituido adecuadamente y la 3,4-dimetoxifenetilamina, se obtuvieron los siguientes compuestos:

1-(4-clorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, con una temperatura de fusión de aproximadamente 110 - 111° C.

6,7-dimetoxi-1-(2-etoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolina, como aceite.

1-(2-bromofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolina, como aceite.

5 1-(2,6-diclorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahi
droisoquinolina, como sólido de baja temperatura de fusión.

6,7-dimetoxi-1-(2-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroisqui
nolina, como aceite.

10 1-(2-clorofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinolina, como aceite.

EJEMPLO 7

Una solución de 2,0 partes de 2-cloroetilisociana
to en aproximadamente 14 partes de cloruro de metileno se aña
dió poco a poco a temperatura ambiente, a 5,0 partes de 6,7-dime
15 toxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 27 partes de clo
ruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó durante dos
horas y a continuación se extrajo el disolvente a presión redu
cida. El residuo se trituró con éter dando, como sólido, N-(2-
-cloroetil)-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin
20 carboxamida.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 3,0 partes de la N-(2-cloroetil)-6,7
-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida pre
parada en el Ejemplo 7, y 4,3 partes de piperidina en aproxima
25 damente 40 partes de 2-butanona se calentó a 65° C. durante 20
horas. La mezcla de reacción se extrajo entonces en vacío y el
residuo se separó en solución acuosa diluída de bicarbonato po
tásico y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó y se ex

trajo en vacío y el residuo se cristalizó con éter proporcionando 6,7-dimetoxi-1-fenil-N-(2-piperidinoetil)-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, con una temperatura de fusión de aproximadamente 101 - 102° C.

5 La sustitución de la piperidina utilizada anteriormente por una cantidad equivalente de 4-bencilpiperidina, y la repetición sustancial del procedimiento anterior, produjo N-[2-(4-bencilpiperidino)etil]-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.

10 La sustitución de la piperidina empleada en el procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de 1-fenilpiperacina proporcionó 6,7-dimetoxi-1-fenil-N-[2-(4-fenil-1-piperacinil)etil]-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.

15 La sustitución de la piperidina empleada en el procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo por una cantidad equivalente de diisopropilamina, proporcionó N-(2-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, con una temperatura de fusión de aproximadamente 109 - 110° C.

20 De igual modo, el uso de N-ciclohexilmetilamina en lugar de la piperidina utilizada anteriormente y 6-benciloxi-N-(2-cloroetil)-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida en lugar de la N-(2-cloroetil)-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida anteriormente utilizada, y la repetición del procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo proporcionó 6-benciloxi-N-{2[N-ciclohexil(metilamino)etil]}-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida con una temperatura de fusión de 108 - 110° C.

EJEMPLO 9

2,0 partes de 6-benciloxi-N-(2-diisopropilamino-
etil)-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida
se diluyeron en aproximadamente 80 partes de metanol. Se añadió
5 0,2 partes de un catalizador al 5 % de paladio sobre carbón, agi-
tándose la mezcla a la temperatura ambiente y a una presión de
aproximadamente 2 libras/pulgada² durante unas 23 horas o hasta
que se había absorbido un equivalente molecular del hidrógeno.
El catalizador se retiró por filtración, concentrándose el fil-
10 trado a presión reducida proporcionando un aceite que se solidi-
ficó previa trituración con n-pentano. Dicho sólido se cristali-
zó con una mezcla de cloruro de metileno y n-hexano produciendo
N-(2-diisopropilaminoetil)-6-hidroxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dih-
15 dro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, con una temperatura de fusión
de 91 - 92° C.

El procedimiento anteriormente descrito se repi-
tió utilizando 6-benciloxi-N-{2-[N-ciclohexil(metilamino)]-
etil}-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.
De esta manera se obtuvo N-{2-[N-ciclohexil-(metilamino)]-etil}-
20 -6-hidroxi-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxa-
mida, un sólido amorfo que muestra unas máximas de absorción in-
frarroja en cloroformo en aproximadamente 1635, 3420 y 3560 cm⁻¹.

La repetición del procedimiento detallado en el
primer párrafo de este ejemplo utilizando 7-benciloxi-N-(2-diiso-
25 propilaminoetil)-6-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-
carboxamida proporcionó N-(2-diisopropilaminoetil)-7-hidroxi-6-
-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida. Dicho
compuesto se obtuvo como sólido amorfo y se caracterizó por unas
máximas de absorción infrarroja en cloroformo en aproximadamen-
30 te 1635, 3400 y 3560 cm⁻¹.

La repetición del procedimiento detallado en el primer párrafo de este ejemplo utilizando 6,7-dibenciloxi-N-(2-diisopropilaminoetil)-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida proporcionó 6,7-dihidroxi-N-(2-diisopropilaminoetil)-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, como sólido amorfo.

EJEMPLO 10

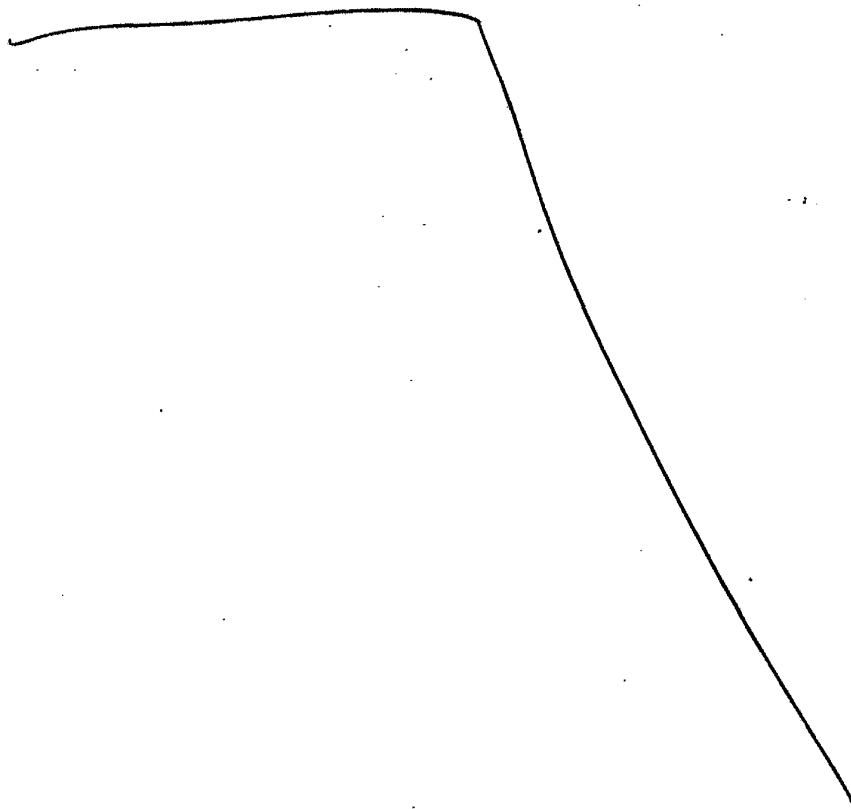
2,0 partes de N-(2-diisopropilaminoetil)-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida se disolvieron en 22,8 partes de yoduro de metilo y se colocaron en un horno de vapor a 65° C. durante unas 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida disolviéndose el residuo en etanol. Se añadió etiléter y se refrigeró la mezcla hasta que ocurrió la cristalización. El producto, que era metiyoduro de N-(2-diisopropilaminoetil)-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida se separó y recristalizó con una mezcla de etanol y etiléter.

EJEMPLO 11

4,4-partes de N-(2-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida se disolvieron en 110 partes de sulfóxido de dimetilo. A continuación se añadió 0,24 partes de hidruro sódico, como suspensión al 56% en aceite mineral. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió 1,42 partes de yoduro de metilo poco a poco y a la temperatura ambiente, agitándose durante la noche la mezcla resultante en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió entonces en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se secó en sulfato

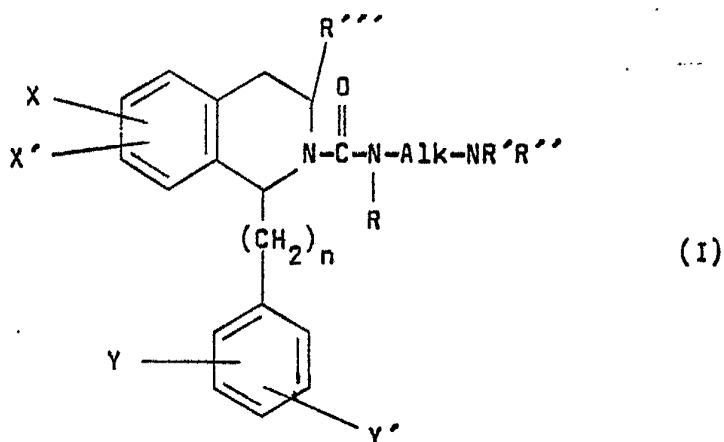
cálcico anhidro y se extrajo a presión reducida para proporcionar N-(2-diisopropilaminoetil)-6,7-dimetoxi-N-metil-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.

- 5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar compuestos de 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, de fórmula:



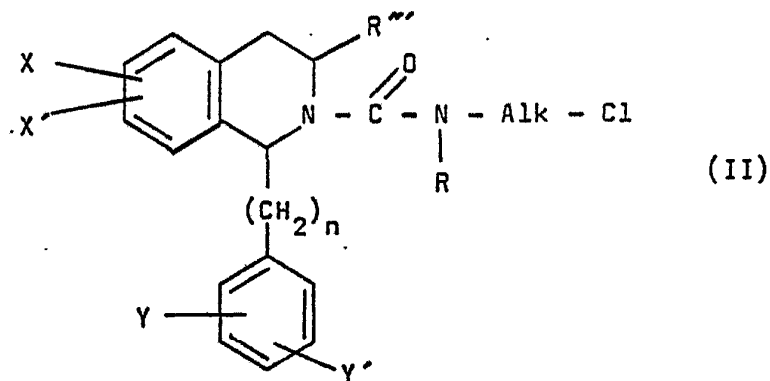
5 en la que X y X' son hidrógeno, alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, benciloxi, o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes, o X y X' son juntos un grupo metilendioxi o etilendioxi; Y e Y' son metilo, hidrógeno, halógeno o alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes;

10 n es el número entero 0 ó 1; R es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono; Alk es alquileno conteniendo hasta 7 átomos de carbono y separando los átomos de nitrógeno fijados al mismo por un mínimo de 2 átomos de carbono; NR'R'' es dialquilamino en el que cada una de las porciones alquilo contienen de 1 a 7 átomos de carbono, N-cicloalquilo, alquilamino en el que los grupos cicloalquilo contienen de 5 a 7 átomos de carbono y los grupos alquilo contienen de 1 a 7 átomos de carbono,

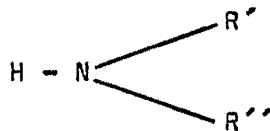
15 1-pirrolidinilo, hexametenimino, morfolino, piperidino, 4-fa

20

nilpiperidino, 4-bencilpiperidino, 4-metil-1-piperacínilo y 4-fenil-1-piperacínilo; y R''' es hidrógeno o un radical metilo, caracterizado porque comprende las etapas de: poner en contacto un compuesto de fórmula:



en la que X, X', Y, Y', R, Alk, n y R''' son como se ha definido anteriormente, con la amina secundaria apropiada, de fórmula:

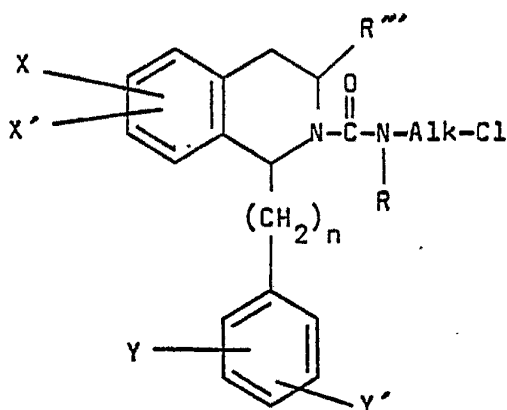


10

en la que R' y R'' son tal como anteriormente se ha definido, en un disolvente orgánico apropiado, e hidrogenación catalítica opcional de los compuestos de fórmula (I) en la que al menos uno de X y X' es benciloxi para proporcionar el compuesto hidroxil correspondiente.

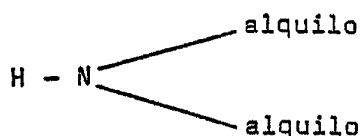
15

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se pone en contacto un compuesto de fórmula general:



en la que X y X' son hidrógeno, alcoxi en el que la porción
 alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi, bencilo
 xi o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, pudiendo
 5 ser estos grupos iguales o diferentes, o X y X' son un grupo
 metilendioxi o etilendioxi; Y e Y' son hidrógeno, halógeno o
 alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos
 de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes;
 n es el número entero 0 ó 1; R es hidrógeno o alquilo conteniendo
 10 de 1 a 7 átomos de carbono; alk es alquílano conteniendo
 hasta 7 átomos de carbono, y separando los átomos de nitró
 geno unidos al mismo con al menos 2 átomos de carbono; y R'''
 es hidrógeno o un radical metilo, con una amina secundaria
 apropiada, de fórmula:

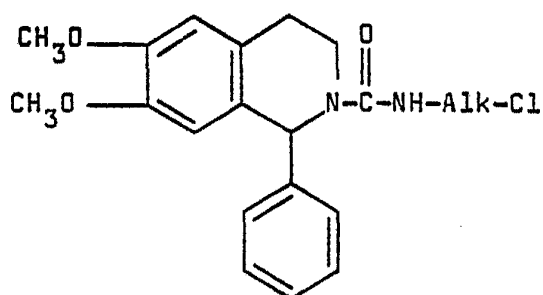
15



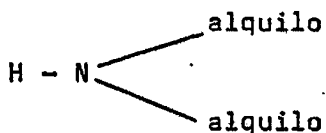
en la que los grupos alquilo contienen de 1 a 7 átomos de car
 bono, en un disolvente orgánico apropiado y que puede ir se-

guido opcionalmente por hidrogenación catalítica de los compuestos en la que al menos uno de X y X' es benciloxi para proporcionar compuestos hidroxí correspondientes.

5 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se pone en contacto un compuesto de fórmula general:

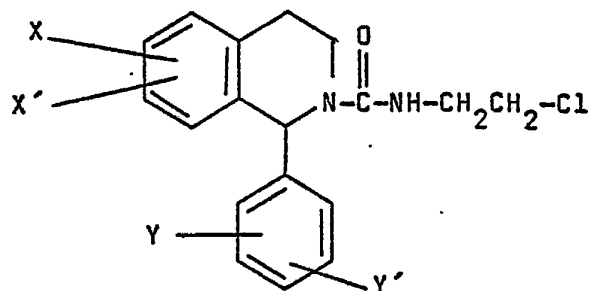


10 en la que Alk es alquileo que contiene hasta 7 átomos de carbono y separa los átomos de nitrógeno unidos al mismo con al menos 2 átomos de carbono; con una amina secundaria apropiada, de fórmula:



en la que los grupos alquilo contienen de 1 a 7 átomos de carbono, en un disolvente orgánico apropiado.

15 4a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se pone en contacto un compuesto de fórmula general:



5 en la que X y X' son hidrógeno, alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, bencilo xi o alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, grupos que pueden ser iguales o diferentes, o X y X' juntos son un grupo metilendioxi o etilendioxi; e Y e Y' son hidrógeno, haló
 10 geno o alcoxi en el que la porción alquilo contiene de 1 a 7 átomos de carbono, pudiendo ser estos grupos iguales o diferentes, con N-ciclohexil-N-metilamina en un disolvente orgáni
 15 co apropiado y que puede ir seguido opcionalmente por hidrogé nación catalítica de los compuestos en la que al menos uno de X y X' es benciloxi, para proporcionar el compuesto hidroxí correspondiente.

15 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se pone en contacto 6-benciloxi-N-(2-clg roetil)-7-metoxi-1-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxa mida con N-ciclohexil-N-metilamina en un disolvente orgánico apropiado.

20 6a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidrogena catalíticamente la 6-benci loxi-N-{2-[N-ciclohexil(metilamina)]-etil}-7-metoxi-1-fenil -3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida.

7a.- Procedimiento para preparar compuestos de 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolincarboxamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid a 9 JUN 1977

G. D. SEARLE & CO.

~~J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO~~

p. p. Firmado: J. Suarez Diez

