

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

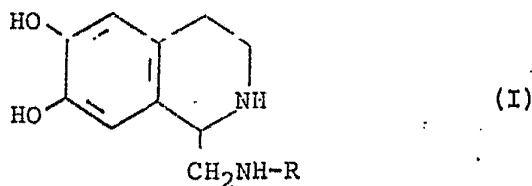
|         |                       |         |
|---------|-----------------------|---------|
| (19) ES | (11) NÚMERO           | (10) A1 |
| (21)    | 450.206               |         |
| (22)    | FECHA DE PRESENTACION |         |
|         | 27.7.1976             |         |

PATENTE DE INVENCION

|  |                                  |  |
|--|----------------------------------|--|
| (40) PRIORIDADES:<br>(31) NUMERO   | (32) FECHA                       | (33) PAIS                              |
| 31570/75   | 28.7.1975                        | británica                              |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD   | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|  | CO7D                             |  |
| (64) TITULO DE LA INVENCION  |                                  |  |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS.  |                                  |  |
| (71) SOLICITANTE (S)   |                                  |  |
| FUJISAWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.  |                                  |  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                                  |  |
| No. 3,4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón.                        |                                  |  |
| (72) INVENTOR (ES)   |                                  |  |
| Teiji Kishimoto, Ikuo Ueda, Masayuki Kato, todos de nacionalidad japonesa. |                                  |  |
| (73) TITULAR (ES)  |                                  |  |
|  |                                  |  |
| (74) REPRESENTANTE   |                                  |  |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.   |                                  |  |

1            Esta invención se refiere a nuevas 1,2,3,4-tetrahidro-  
 isoquinoleínas y a sus sales farmacéuticamente aceptables, que  
 ejercen una actividad relajante de los músculos lisos y a un  
 procedimiento para su preparación.

5            Las nuevas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de esta  
 invención están representadas por la fórmula:



donde R es un grupo heterocíclico que puede contener sustituyentes apropiados.

15            En esta memoria, el término "inferior" significa de  
 1 a 6 átomos de carbono salvo indicación en contrario. Los grupos heterocíclicos son grupos heterocíclicos saturados o insaturados, heteromonocíclicos o condensados, que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo formado por nitrógeno, azufre, oxígeno y similares.

20            Los grupos heterocíclicos adecuados son los grupos  
 heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolínilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (v.g. 4H-1,2,4-triazolilo,  
 25            lo, 1H-1,2,3-triazolilo, etc), tetrazolilo (v.g. 1H-tetrazoli-

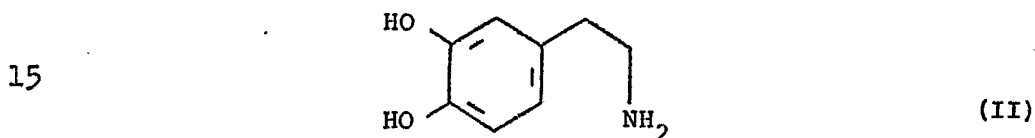
- 1 lo, 2H-tetrazolilo, etc), etc; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 8 miembros, conteniendo 1 o 2 átomos de nitrógeno (v.g. pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, etc);
- 5 grupos heterocíclicos condensados insaturados de 1 a 4 átomos de nitrógeno, tal como un grupo heterocíclico fusionado al benceno (v.g. indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinobilo, isoquinoleilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, etc) o un grupo heterocíclico fusionado a un grupo heterocíclico (v.g. purinilo, etc);
- 10 un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de azufre (v.g. tienilo, etc);
- un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo un átomo de azufre (v.g. benzotienilo, etc);
- 15 un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. furilo, piranilo, etc);
- un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, etc);
- 20 un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo un átomo de oxígeno (v.g. benzofuranilo, cromenilo, xantenilo, etc);
- un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno
- 25

- 1 (v.g. oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, etc);  
un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de nitrógeno (v.g. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc);
- 5 un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, conteniendo un átomo de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (v.g. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc);
- 10 un grupo heterocíclico condensado insaturado, conteniendo un átomo de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno (v.g. benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc) y similares  
y dichos grupos heterocíclicos pueden contener opcionalmente uno o más sustituyentes apropiados, seleccionados entre
- 15 el grupo formado por alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc), cicloalquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (v.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), alquenilo inferior
- 20 de 2 a 6 átomos de carbono (v.g. vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, 2-butenilo, etc), arilo de 6 a 10 átomos de carbono (v.g. fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, cumenilo, etc), oxo, nitro y similares, donde el grupo arilo puede contener además uno o más sustituyentes apropiados seleccionados
- 25 entre el grupo formado por halógeno (v.g. cloro, bromo,

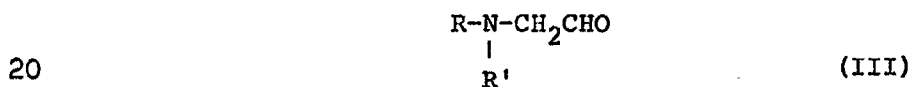
1 flúor o yodo), alcoxi inferior de 1 a 6 átomos de carbono  
(v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobu-  
toxi, terc-butoxi, etc) y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables y adecuadas de  
los compuestos (I) son las sales de adición con un ácido  
tal como un ácido inorgánico (v.g. clorhídrico, bromhídri-  
co, yodhídrico, sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (v.g.  
acético, málico, tartárico, maleico, fumárico, etc) y una  
10 sal cuaternaria con un haluro de alquilo inferior (v.g. yo-  
duro de metilo, bromuro de etilo, etc) o similares.

Las nuevas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas (I) pueden  
ser preparadas por reacción de la 3,4-dihidroxifenetilamina  
de fórmula:



o sus sales, con un compuesto de fórmula:



donde R es el definido anteriormente y R' es hidrógeno o un  
grupo protector del amino, o un equivalente reactivo del  
mismo o una sal del mismo.

25 Las sales adecuadas de los compuestos (II) pueden  
ser sales de ácidos inorgánicos (v.g. hidrocloreuro, sulfato,

1 hidrobromuro, hidroyoduro, carbonato, etc) o una sal de  
ácido orgánico (v.g. acetato, fumarato, maleato, tartra-  
to, etc).

5 Los grupos protectores del amino adecuados son los  
grupos acilo, que se utilizan convencionalmente como gru-  
pos protectores del amino, tales como alcanóilo inferior  
(v.g. formilo, acetilo, propionilo, etc);  
mono(di o tri)haloalcanóilo inferior (v.g. cloroacetilo,  
trifluoracetilo, etc);  
10 aralcanóilo inferior, por ejemplo fenilalcanóilo inferior  
(v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo, etc) o similares;  
aralcoxi(inferior)carbonilo que puede contener sustituyentes  
adecuados, por ejemplo fenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g.  
benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, fenilpropiloxicar-  
15 bonilo, etc), halofenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. 2-bro-  
mobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 4-bromoben-  
ciloxicarbonilo, etc), nitrofenilalcoxi(inferior)carbonilo  
(v.g. 4-nitrobenciloxicarbonilo, etc), mono(o di)alcoxi(infe-  
rior)fenilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. 4-metoxibenciloxi-  
20 carbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, etc), fenilazofe-  
nilalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. 4-(fenilazo)benciloxicar-  
bonilo, etc) o similares;  
alcoxicarbonilo inferior (v.g. metoxicarbonilo, etoxicarboni-  
lo, isopropoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, terc-  
25 butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, etc);

1 mono(di o tri)haloalcoxi(inferior)carbonilo (v.g. tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, etc);  
aróilo de 7 u 8 átomos de carbono (v.g. benzoílo, toluoílo, etc);  
5 alcanosulfonilo inferior (v.g. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, etc);  
arenosulfonilo de 6 o 7 átomos de carbono (v.g. bencenosulfonilo, tosilo, etc);  
10 oxicarbonilo heterocíclico (v.g. 8-quinoleiloxicarbonilo, etc);  
2-piridilmetoxicarbonilo;  
adamantiloxicarbonilo o similares y  
otros grupos protectores del amino convencionales.

15 Las sales adecuadas de los compuestos (III) son las sales cuaternarias con haluros de alquilo inferior (v.g. yoduro de metilo, bromuro de etilo, etc) y similares.

Son equivalentes reactivos de los compuestos (III) todos los compuestos con una acción equivalente a la del compuesto (III) en esta reacción. Son ejemplos adecuados  
20 de estos equivalentes reactivos: (a) los derivados en el grupo formilo de los compuestos (III) como acetal, hemiacetal, hidrato (diol), diol monoacilado o diacilado, tiacetal, hemitioacetal, una base de Schiff o sus enaminas tautoméricas, oximas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas, alcoxalilo  
25 (v. g. metoxalilo, etoxalilo, etc) y similares; (b) un com-

1        puesto donde el grupo formilmetileno del compuesto aldehido  
      (III) se encuentra en forma de 2-aciloxivinilo (v.g. 2-aceto-  
      xivinilo, 2-propioniloxivinilo, etc), 2-alcoxi(inferior)vi-  
      nilo (v.g. 2-metoxivinilo, 2-etoxivinilo, 2-propoxivinilo,  
5        2-isopropoxivinilo, etc), 2-alquil(inferior)tiovinilo, (v.g.  
      2-metiltiovinilo, 2-etiltiovinilo, 2-propiltiovinilo, etc),  
      2-aminovinilo y (c) un compuesto sustituido con el símbolo Z  
      (donde Z es carboxi o sus derivados) en lugar de un átomo  
      de hidrógeno del grupo metileno adyacente al grupo formilo  
10       de los compuestos (III) o sus equivalentes reactivos como  
      se ha mencionado anteriormente en (a) o (b).

      Como ejemplos adecuados de derivados del grupo carboxi  
      para Z podemos citar los ésteres tales como los ésteres hidro-  
      carbonados alifáticos saturados o insaturados, cíclicos o  
15       acíclicos (v.g. éster metílico, éster etílico, éster propí-  
      lico, éster isopropílico, éster butílico, éster terc-butílico,  
      éster ciclohexílico, éster cicloheptílico, éster vinílico,  
      éster 1-propenílico, éster 2-propenílico, éster 3-buteníli-  
      co, etc), un éster arílico (v.g. éster fenílico, éster xilí-  
20       lico, éster tolílico, éster naftílico, etc), un éster aral-  
      quílico (v.g. éster bencílico, éster fenético, etc) y simi-  
      lares; una amida como N-alquil(inferior)amida (v.g. N-metil-  
      amida, N-etilamida, etc), una N-arilamida (v.g. N-fenilamida,  
      etc), una N,N-dialquil(inferior)amida (v.g. N,N-dimetilamida,  
25       N,N-dietilamida, N-etil-N-metilamida, etc) y otras amidas con

1 imidazol, imidazol 4-sustituído, etc y similares; y anhídri-  
dos tales como los anhídridos mixtos con un ácido dialquil-  
fosfórico, ácido dibencilfosfórico, un ácido fosfórico ha-  
logenado, un ácido dialquilsulfuroso, ácido sulfuroso, áci-  
5 do tiosulfúrico, ácido sulfúrico, un ácido alquilcarbónico,  
un ácido carboxílico alifático (v.g. ácido pivalico, ácido  
pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico, áci-  
do cloroacético, etc) o un ácido carboxílico aromático (v.  
g. ácido benzoico, etc) o un anhídrido simétrico.

10 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en pre-  
sencia de un ácido. Los ácidos adecuados son, por ejemplo,  
los ácidos inorgánicos (v.g. clorhídrico, bromhídrico, sul-  
fúrico, fosfórico, etc) y los ácidos orgánicos (v.g. ácido  
acético, cloroacético, trifluoroacético, propiónico, metano-  
15 sulfónico, etc). La reacción puede llevarse a cabo con o  
sin disolvente. Los disolventes adecuados son, por ejemplo,  
metanol, etanol, n-butanol, agua, benceno, cloroformo, diox-  
ano, una solución reguladora y similares y mezclas de los  
mismos. No hay ninguna limitación particular sobre la tempe-  
20 ratura de reacción y esta reacción puede llevarse a cabo tanto  
en frío como a temperatura elevada y más habitualmente a la  
temperatura ambiente, calentando suave o intensamente alrede-  
dor del punto de ebullición del disolvente.

25 Los compuestos de partida (III) y sus equivalentes reac-  
tivos son compuestos nuevos y pueden ser preparados por:

1 a) reacción de un compuesto de fórmula:



5 donde R y R' son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula:



donde X es un resto ácido o un derivado del mismo, o

b) reacción de un compuesto de fórmula:



10 donde R y X son los definidos anteriormente, con un compuesto de fórmula:



15 donde R' es el definido anteriormente, o un derivado del mismo, y en el caso de que el compuesto resultante obtenido mediante las reacciones a) y b) antes mencionadas sea el compuesto de fórmula:



20 donde R es el definido anteriormente, o un derivado del mismo, si es necesario sometiendo el compuesto resultante (III') o sus derivados a una reacción de introducción de un grupo protector del amino.

Los restos ácidos adecuados son halógeno como bromo, cloro, yodo o flúor.

25 Los derivados adecuados de los compuestos (V), (VII)

1 y (III') pueden ser los ilustrados anteriormente como equivalentes reactivos del compuesto (III).

Las reacciones de los compuestos (IV) con los compuestos (V) o sus derivados y de los compuestos (VI) con los  
5 compuestos (VII) o sus derivados, se llevan a cabo habitualmente en un disolvente como dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido, un alcohol (v.g. metanol, etc) o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte adversamente a la reacción. Estos disolventes  
10 pueden ser utilizados como mezclas.

Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino (v.g. hidruro sódico, hidruro potásico, etc), un hidróxido de metal alcalino (v.g.  
15 hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc), un bicarbonato de metal alcalino (v.g. bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc) o un carbonato de metal alcalino (v.g. carbonato sódico, carbonato potásico, etc), una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (v.g. metóxido sódico, etóxido  
20 sódico, etc), una trialkilamina (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc), trietanolamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina o piridina.

La temperatura de reacción no es limitativa y las reacciones se llevan a cabo habitualmente enfriando, a la temperatura ambiente o calentando.  
25

1            En el caso de que el compuesto resultante obtenido me-  
diante las reacciones anteriores sea el compuesto (III') o  
un derivado del mismo, este compuesto resultante (III') o  
sus derivados son sometidos, si es necesario, a una reacción  
5 de introducción de un grupo protector del amino.

Esta reacción de introducción se lleva a cabo hacien-  
do reaccionar el compuesto (III') o sus derivados con un  
compuesto de fórmula:



10            donde R'' es acilo o un derivado reactivo del mismo, cuando  
el grupo protector del amino que se ha de introducir es un  
grupo acilo.

Los grupos acilo adecuados para R'' pueden ser los ilus-  
trados al tratar del grupo protector del amino.

15            Los derivados reactivos adecuados de los compuestos  
(VIII) son, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido,  
una amida activada, un éster activado y preferiblemente un  
cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido mixto con  
un ácido tal como ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfó-  
20 rico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, áci-  
do fosfórico halogenado, ácido dialquilfosforoso, ácido sul-  
furoso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alquilcar-  
bónico, ácido carboxílico alifático (v.g. ácido pivalico,  
ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutíri-  
25 co, ácido tricloroacético, etc), ácidos carboxílicos aromá-

1            ticos (v.g. ácido benzoico, etc) o un anhídrido simétrico;  
una amida de ácido con imidazol, imidazol 4-sustituído, di-  
metilpirazol, triazol o tetrazol; o  
un éster (v.g. éster cianometílico, éster metoximetílico,  
5            éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico,  
éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster  
pentaclorofenílico, éster metanosulfonilfenílico, éster fe-  
nilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico,  
tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster pira-  
10            nílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-qui-  
noleílico o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-  
2-(1H)piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-  
hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc) o  
similares. El derivado reactivo adecuado puede ser seleccio-  
15            nado opcionalmente entre ellos de acuerdo con el tipo de com-  
puesto (VIII) a utilizar en la práctica.

La reacción de los compuestos (III') con los compues-  
tos (VIII) se lleva a cabo habitualmente en un disolvente co-  
mo agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloru-  
20            ro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, aceta-  
to de etilo, dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica,  
piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte  
adversamente a la reacción. Estos disolventes pueden ser uti-  
lizados en forma de mezclas.

25            Cuando los compuestos (VIII) se utilizan en forma de

1 ácido libre o de sal en esta reacción, es preferible lle-  
var a cabo la reacción en presencia de un agente condensante  
como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietil-  
aminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-  
5 di-isopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-  
carbodiimida, N,N'-carbonildi(2-metilimidazol), pentameten-  
ceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, alco-  
xiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialquilo,  
polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro  
10 de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, clo-  
ruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de N-etilbenzoisoxazo-  
lio, 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolio, reactivo de  
Vilsmeier como cloruro de (clorometilen)dimetilamonio o simi-  
lares.

15 Asimismo, la reacción puede llevarse a cabo en presen-  
cia de una base, por ejemplo una base inorgánica como un hi-  
druro de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un  
bicarbonato de metal alcalino o un carbonato de metal alca-  
lino; o una base orgánica como trialquilamina, N,N-dialquil-  
20 bencilamina, un alcóxido de metal alcalino, N,N-dialquilani-  
lina o piridina. Cuando la base o el agente condensante está  
en forma líquida, también puede ser utilizado como disolvente.  
La temperatura de reacción no es crítica y habitualmente la  
reacción se lleva a cabo en frío, a la temperatura ambiente  
25 o calentando.

1            Los compuestos (III) así obtenidos o sus equivalentes reactivos pueden ser convertidos si es necesario en sus sales cuaternarias como se ha mencionado antes, por métodos convencionales.

5            Los compuestos (I) de esta invención así obtenidos pueden ser convertidos si es necesario en sus sales farmacéuticamente aceptables, por métodos convencionales.

10           Las nuevas 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinoleínas (T) de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables ejercen una actividad relajante de los músculos lisos, especialmente sobre los músculos lisos vasculares y viscerales. Por consiguiente, ejercen efectos vasodilatadores, inhibidores de las contracciones intestinales e inhibidores de las contracciones de la vejiga junto con algunos efectos broncodilatadores y son útiles como vasodilatadores, inhibidores de las contracciones intestinales e inhibidores de las contracciones de la vejiga. Así, los compuestos (I) de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como medicina en el tratamiento médico de los trastornos espasmódicos de los órganos viscerales, v.g. irritabilidad del colon, colecistitis crónica, etc, en mamíferos.

15           Las nuevas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administradas por los métodos convencionales, y en las dosis unitarias de tipo convencional o con los vehículos farmacéuticos habitua-

1 les, para ejercer una actividad relajante sobre los múscu-  
los lisos.

5 Por lo tanto, pueden ser utilizados en forma de prepa-  
rados farmacéuticos que los contienen en mezcla con un ve-  
hículo farmacéutico orgánico o inorgánico, adecuado para  
aplicación enteral o parenteral. La administración oral me-  
diante el uso de tabletas, cápsulas o en forma líquida, co-  
mo suspensiones, soluciones o emulsiones, es especialmente  
10 ventajosa. Cuando se utiliza en forma de tabletas, pueden  
emplearse los agentes ligantes y desintegrantes convencio-  
nalmente utilizados en las dosis unitarias terapéuticas. Son  
ilustrativos de agentes ligantes la glucosa, lactosa, goma  
arábica, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato  
magnésico y talco. Son ilustrativos de agentes desintegran-  
15 tes el almidón de maíz, queratina, sílice coloidal y almidón  
de patata. Cuando se administran en forma líquida, pueden  
utilizarse los vehículos líquidos convencionales.

20 La dosis unitaria o cantidad terapéuticamente efectiva  
de los compuestos (I) y de sus sales farmacéuticamente acep-  
tables para seres humanos puede variar entre amplios lími-  
tes, por ejemplo entre 0,01 mg y aproximadamente 100 mg. El  
límite superior viene indicado solamente por el grado de  
efecto deseado y por consideraciones económicas. Para admi-  
nistración oral, es preferible emplear alrededor de 1 mg  
25 a 100 mg de agente terapéutico por dosis unitaria. Los expe-

1 rimentos realizados con animales indican que alrededor de  
0,1 a 10 mg administrados oralmente tres veces al día, según  
sea necesario, proporcionan la dosis diaria preferida. Natu-  
5 ralmente, la dosis del agente terapéutico particular utili-  
zado puede variar considerablemente de acuerdo con la edad  
del paciente y el grado de efecto terapéutico deseado. Cada  
dosis unitaria de los nuevos compuestos terapéuticos puede  
contener alrededor de 0,5 a 99,5 % del nuevo agente terapéuti-  
co, calculado sobre el peso de la composición total, estando  
10 constituido el resto por los vehículos farmacéuticos conven-  
cionales. Por el término vehículo farmacéutico se entienden  
las sustancias no terapéuticas que se utilizan convencional-  
mente con dosis unitarias y entre ellas se encuentran las  
cargas, diluyentes, ligantes, lubricantes, agentes desinte-  
15 grantes y disolventes. Naturalmente, es posible administrar  
los nuevos agentes terapéuticos, es decir los compuestos pu-  
ros, sin utilizar un vehículo farmacéutico. También es posi-  
ble administrar las nuevas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas  
(I) y sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de mez-  
20 cla con otros agentes que se utilizan como relajantes de los  
músculos lisos y especialmente de los músculos lisos vascula-  
res y viscerales.

Ahora la actividad relajante sobre los músculos lisos  
de los compuestos típicos comprendidos dentro de la categoría  
25 de compuestos de fórmula (I) de esta invención es ilustrada

1 mediante un ensayo en el que el ingrediente activo es el  
siguiente compuesto.

Compuesto de ensayo

5 Trihemihidrato de hidrocloreto de 1-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-  
noleína.

Ensayo

Motilidad intestinal en perros:

10 Método: Unos perros cruzados de 8 a 16 kg de peso se  
mantienen en ayunas y sin beber durante 24 horas y se anes-  
tesian con una combinación de 1,5 g/kg de uretano y 15 mg/kg  
de morfina. Se coloca un globo en el yeyuno del perro, se  
comprime a una presión de 10 cm de agua y se conecta a un  
manómetro. Los cambios de la motilidad son registrados prin-  
15 cipalmente como amplitudes pero teniendo en cuenta el núme-  
ro de movimientos. El cambio máximo de todas las determina-  
ciones permite calcular la dosis de inhibición al 50 %  
(DE<sub>50</sub>). El tiempo requerido para una recuperación del 80 %  
se considera el tiempo de duración de la acción. Los resul-  
20 tados se encuentran en la siguiente tabla.

| <u>DE<sub>50</sub> (µg/kg)</u> | <u>Duración de la acción (min.)</u> |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1                              | 25                                  |

25 En los siguientes ejemplos se dan las realizaciones  
prácticas y actualmente preferidas de esta invención .

1

EJEMPLO 1

(a) Preparación del compuesto de partida:

5 (1) Se agregan 26 g de 1-metil-5-amino-1H-tetrazol a una suspensión de 25,5 g de hidruro sódico al 50 % en una mezcla de 50 ml de dimetilformamida seca y 50 g de triamida hexametilfosfórica seca, agitando y enfriando con un baño de hielo seco y metanol. Se eleva la temperatura de reacción y, al cabo de 20 minutos, la mezcla se agita durante 15 minutos enfriando con hielo y después se agita a la temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añaden 70 ml de dimetilformamida seca y después se añaden gradualmente 53 g de dietilacetal de bromoacetaldehído a la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente y durante una hora a 50°C. Se enfría la mezcla de reacción con 15 hielo y se agrega agua de hielo a la misma. La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto se lava a su vez dos veces con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Se concentra la solución a presión reducida y el aceite residual se somete 20 a dos veces a destilación azeotrópica con tolueno. Al residuo se agrega benceno y n-hexano y la mezcla se deja en reposo a 5°C para precipitar cristales. Los cristales se recogen por filtración para dar 11 g de dietilacetal de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminoacetaldehído. Se concentran las aguas madres y 25 el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de

1 sílice empleando una mezcla de benceno y cloroformo 1:1 como eluyente. El aceite obtenido se cristaliza con una mezcla de benceno y n-hexano para dar 9,35 g del compuesto deseado.

Rendimiento total: 20,35 g, p.f. 99-101°C.

5 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ).

ppm: 6,90 (1H, t ancho, J = 6 Hz)

4,70 (1H, t, J = 5,4 Hz)

3,80 (3H, s)

10 3,50 (6H, m)

1,09 (6H, t, J = 7 Hz).

(2) Se agita fuertemente durante una hora, a la temperatura ambiente, una mezcla de 15 litros de dimetilsulfóxido seco, 2,58 kg de hidróxido potásico en polvo y 1,14 kg de 15 1-metil-5-amino-1H-tetrazol. Se añaden gota a gota 4,53 kg de dietilacetal de bromoacetaldehído a lo largo de 20 minutos. La mezcla se seca durante 4 horas a la temperatura ambiente y se vierte en una solución de 10 kg de cloruro sódico en 20 litros de agua y 10 kg de hielo. La mezcla resultante se agita durante 2 horas y se deja en reposo mientras se enfría con hielo. Los cristales precipitados se recogen por filtración y se disuelven en 40 litros de una mezcla 20 1:1 de acetato de etilo y acetona. La materia insoluble se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión 25 reducida para dar cristales de color blanco amarillento. Los

1 cristales se lavan con 10 litros de n-hexano y se secan para dar 1,77 kg de dietilacetal de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)-aminoacetaldehído. Este compuesto se identifica con el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (a) (1) por el punto de fusión, el espectro infrarrojo y el espectro RMN.

5 (b) Preparación del compuesto deseado:

(1) Se agregan 21,5 g de dietilacetal de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)amineacetaldehído y 14,6 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina a una mezcla de 130 ml de etanol y 35 ml de agua y se disuelve mediante calefacción y agitación. Se añaden 10,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se trata con carbón activo. Se filtra el carbón y se lava con etanol, después de lo cual se combinan el filtrado y las aguas de lavado y se concentran a presión reducida. Los cristales residuales se recristalizan en una mezcla de agua y alcohol isopropílico y los cristales obtenidos (22,5 g) se calientan durante 16 horas a 60°C bajo presión reducida para separar el exceso de cloruro de hidrógeno. Los cristales se recristalizan en una mezcla de una pequeña cantidad de agua, metanol y éter para dar 15 g de trihemihidrato de hidrocloreuro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 107-110°C.

25 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1604, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

1            Espectro de resonancia magnética nuclear ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm: 9,70 (1H, s ancho),  
          9,30 (1H, s ancho)  
          7,60 (1H, m)  
5            6,77 (1H, s)  
          6,63 (1H, s)  
          4,60 (1H, m)  
          3,90 (3H, s)  
          3,76 (2H, m)  
10           3,33 (2H, m)  
          2,90 (2H, m)

Análisis para  $C_{12}H_{16}O_2N_6 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ :

Calculado : C, 46,08; H, 5,48; N, 26,87; Cl, 11,34

Encontrado: C, 45,84; H, 5,40; N, 26,85; Cl, 11,75

15           (2) Se agita durante una hora a 85°C una solución de  
1,76 kg de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 2,01  
kg de dietilacetal de (1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminoacetal-  
dehído y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado en 2 litros  
de agua. La mezcla de reacción se vierte en 20 litros de  
20           acetona a la que se añaden 1,5 litros de ácido clorhídrico  
concentrado. Después de agitar durante una hora, la mezcla  
se deja en reposo mientras se enfría con hielo. Los cristales  
precipitados se recogen por filtración, se lavan con  
acetona y se secan para dar 3,00 kg de cristales. Estos últimos  
25           se disuelven en 4 litros de agua y la materia insoluble

1 se separa por filtración. El filtrado se vierte en 20 litros  
de acetona a 50°C a los que se han agregado 1,5 litros de  
ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar, la mezcla  
resultante se deja en reposo mientras se enfría con hielo.  
5 Los cristales que precipitan se recogen por filtración, se  
lavan con acetona y se secan para dar 2,22 kg de cristales.  
Estos últimos se disuelven en 6,0 litros de agua a 80°C y  
se añaden 1,5 litros de ácido clorhídrico concentrado. La  
mezcla se deja en reposo enfriando con hielo y los cristales  
10 precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y  
se secan a presión reducida para dar 1,89 kg de dihidroclo-  
ruro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-  
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 105-106°C y 213-215°C  
(desc.).

15 Espectro IR (Nujol): 1677, 1572, 1458  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm: 9,16 y 10,16 (5H, m)  
7,83 (1H, s ancho)  
6,77 (1H, s)  
20 6,61 (1H, s)  
4,78 (2H, m)  
4,53 (1H, m)  
3,87 (3H, s)  
3,33 (2H, m)  
25 2,88 (2H, m)

1

Análisis para  $C_{12}H_{18}O_2N_6Cl_2$ :

Calculado : C, 41,27; H, 5,19; N, 24,07; Cl, 20,30

Encontrado: C, 41,15; H, 5,13; N, 24,41; Cl, 19,72

5

Se agita durante 15 minutos a  $100^\circ C$ , para formar una solución homogénea, una mezcla de 52,3 g de dihidrocloruro de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 300 ml de agua. Se añaden

10

11,3 g de ácido fumárico a  $100^\circ C$  al que se han agregado 50 ml de agua. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se añaden 25,2 g de bicarbonato sódico a lo largo de 12 minutos y 50 ml de agua. La mezcla resultante se agita durante 20 minutos a  $100^\circ C$  y se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se deja en reposo a la temperatura ambiente para precipitar cristales. Los cristales se recogen por

15

filtración, se lavan con agua y se secan a presión reducida para dar 42,05 g de hemifumarato de 1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.  $204-207^\circ C$  (desc.).

20

Espectro IR (Nujol): 1620, 1564, 1534,  $1460\text{ cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,00 (5H, m)

7,60 (1H, s)

7,53 (1H, s)

7,45 (1H, s)

25

5,33 (1H, m)

1                    4,75 (2H, m)  
                     4,17 (2H, m)  
                     3,75 (2H, m).

Análisis para  $C_{14}H_{18}O_4N_6$ :

5                    Calculado : C, 50,36; H, 5,43; N, 25,14  
                     Encontrado: C, 49,99; H, 5,46; N, 24,98.

#### EJEMPLO 2

(a) Preparación del compuesto de partida:

10                    Una solución de 10 g de 1-fenil-5-amino-1H-tetrazol en  
                     50 ml de dimetilformamida seca se agrega gota a gota a una  
                     suspensión de 5,1 g de hidruro sódico al 50 % en 5 ml de  
                     dimetilformamida seca, a lo largo de 15 minutos y enfriando  
                     con hielo y la mezcla se agita durante 30 minutos a la tem-  
                     peratura ambiente. A la mezcla resultante se agrega una so-  
15                    lución de 13,5 g de dietilacetal de bromoacetaldehído en  
                     15 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante  
                     una hora a la temperatura ambiente y durante 2 horas y 20  
                     minutos a 60°C. La mezcla de reacción se enfría a la tempe-  
                     ratura ambiente, se añade agua de hielo y se extrae la mez-  
20                    cla tres veces con acetato de etilo. El extracto se lava  
                     con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico  
                     y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa  
                     por destilación a presión reducida y el aceite obtenido se  
                     purifica por cromatografía en columna sobre 250 g de gel de  
25                    sílice, empleando cloroformo como eluyente para dar 11 g de

1 dietilacetal de (1-fenil-1H-tetrazol-5-il)aminoacetaldehido,  
aceite.

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1607, 1140,  
1070  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 7,61 (5H, s)

7,0 (1H, t, J = 6,5 Hz)

4,77 (1H, t, J = 6 Hz)

3,50 (6H, m)

10 1,10 (6H, t, J = 7 Hz)

(b) Preparación del compuesto deseado:

Se agregan 11 g de dietilacetal de (1-fenil-1H-tetrazol-  
5-il)aminoacetaldehido y 5,0 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxi-  
15 fenetilamina a una mezcla de 55 ml de etanol y 20 ml  
de agua y se disuelve calentando y agitando. Se añaden 6,0 g  
de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se calienta a  
reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se deja en  
reposo y los cristales precipitados se recogen por filtra-  
ción para dar 5,9 g de hidrocioruro de 1-(1-fenil-1H-tetra-  
20 zol-5-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-  
noleína. Los cristales se recristalizan en una mezcla de  
alcohol isopropílico y agua para dar 4,2 g de cristales pu-  
ros, p.f. 236-241°C (desc.).

25 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1623, 1598,  
1457  $\text{cm}^{-1}$ .

1                    Espectro de resonancia magnética nuclear ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,40 (4H, m)

7,75 (5H, m)

6,75 (1H, s)

5                    6,62 (1H, s)

4,60 (1H, m)

3,75 (2H, m)

3,30 (2H, m)

2,86 (2H, m)

10                    Análisis para  $C_{17}H_{19}O_2N_6Cl$ :

Calculado : C, 54,48; H, 5,11; N, 22,58; Cl, 9,46

Encontrado: C, 54,12; H, 5,01; N, 22,46; Cl, 9,30

### EJEMPLO 3

(a) Preparación del compuesto de partida:

15                    Una solución de 1,9 g de 2-aminopirimidina en 8 ml  
de dimetilformamida seca se agrega gota a gota a una suspen-  
sión de 1,25 g de hidruro sódico al 50 % en 2 ml de dimetil-  
formamida seca, enfriando con hielo y la mezcla se agita  
durante 15 minutos a la misma temperatura y durante 2 horas  
20 a la temperatura ambiente. Se añaden 4,3 g de dietilacetal  
de bromoacetaldehído y 2 ml de dimetilformamida seca y la  
mezcla se agita durante 2 horas y 20 minutos a la temperatu-  
ra ambiente y durante 2,5 horas a 80°C. La mezcla de reac-  
ción se enfría a la temperatura ambiente y a la misma se  
25 agrega agua y después se extrae tres veces con acetato de

1 etilo. El extracto se lava con agua y una solución acuosa  
saturada de cloruro sódico sucesivamente y se seca sobre  
sulfato magnésico. El disolvente se separa por destilación  
a presión reducida y el aceite residual se purifica por cro-  
5 matografía en columna sobre 25 g de gel de sílice, emplean-  
do cloroformo como eluyente para dar 1,4 g de dietilacetal  
de 2-pirimidinilaminoacetaldehído en forma de aceite. Este  
aceite se deja en reposo para formar cristales.

10 Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1616,  
1580, 1542, 1066  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm: 8,23 (2H, d, J = 4,5 Hz)  
7,00 (1H, m)  
6,56 (1H, t, J = 4,5 Hz)  
15 4,60 (1H, t, J = 5 Hz)  
3,50 (6H, m)  
1,10 (6H, t, J = 7 Hz).

(b) Preparación del compuesto deseado:

20 Se disuelven 4 g de dietilacetal de 2-pirimidinil-  
aminoacetaldehído y 2,76 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidro-  
xifenetilamina en una mezcla de 18 ml de etanol y 5 ml de  
agua, con calefacción, y se añaden gota a gota 0,9 ml de  
ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual la mezcla  
se calienta a reflujo durante 5 horas. Una vez terminada la  
25 reacción, los cristales amarillos precipitados se recogen

1 por filtración y se lavan con acetona. Los cristales se  
recristalizan dos veces en agua y se secan a presión redu-  
cida para dar 1,7 g de dihidrocloruro de 1-(2-pirimidinil)-  
aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína,  
5 p.f. 275-283°C (desc.).

Espectro de absorción infrarrojo (Nujol): 1646,  
1462  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 10,0 (1H, s ancho)

10

9,40 (1H, s ancho)

8,59 (2H, d,  $J = 5$  Hz)

8,26 (1H, m)

6,93 (1H, t,  $J = 5$  Hz)

6,77 (1H, s)

15

6,58 (1H, s)

4,50 (1H, m)

3,93 (2H, m)

3,30 (2H, m)

2,86 (2H, m)

20

Análisis para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}_2$ :

Calculado : C, 48,71; H, 5,25; N, 16,23; Cl, 20,54

Encontrado: C, 48,34; H, 5,48; N, 16,00; Cl, 19,77.

#### EJEMPLO 4

(a) Preparación del compuesto de partida:

25

Se calienta a reflujo durante 20 horas una solución

1 de 3,14 g de 2-bromo-1,3,4-tiadiazol y 5,1 g de dietilacetal  
de aminoacetaldehído en 75 ml de benceno. Después de enfriar  
se separa por filtración la materia insoluble. El filtrado  
se concentra a presión reducida para dar 6,3 g de un aceite.  
5 El aceite se purifica por cromatografía en columna sobre  
120 g de gel de sílice, empleando benceno y después acetato  
de etilo como eluyente para dar 3,3 g de dietilacetal de  
(1,3,4-tiadiazol-2-il)aminoacetaldehído, p.f. 108 a 112°C.

Espectro IR(Nujol): 3130, 2940, 1555, 1494  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Espectro RMN( $\text{CDCl}_3, \delta$ )

ppm: 11,7 (1H, s ancho)

8,00 (1H, s)

4,77 (1H, t, J = 5,8 Hz)

4,17 (2H, d, J = 5,8 Hz)

15 3,70 (4H, m)

1,20 (6H, t, J = 7 Hz)

(b) Preparación del compuesto deseado:

Se añaden 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado  
a una solución de 1,8 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxife-  
20 netilamina y 3,1 g de dietilacetal de (1,3,4-tiadiazol-2-  
il)aminoacetaldehído en una mezcla de 60 ml de etanol y 15  
ml de agua. La mezcla resultante se calienta a reflujo du-  
rante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción  
se deja en reposo a la temperatura ambiente. Los cristales  
25 que precipitan se recogen por filtración y se lavan con

1 etanol para dar 1,0 g de hidrocioruro de 1-(1,3,4-tiadiazol-  
2-il)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

Espectro IR (Nujol): 2900, 1622, 1605, 1562, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5 ppm: 9,20<sup>~</sup>9,80 (5H, m)

8,67 (1H, s)

6,87 (1H, s)

6,67 (1H, s)

5,00 (1H, m)

10 4,50 (2H, m)

3,33 (2H, m)

3,00 (2H, m)

#### EJEMPLO 5

(a) Preparación del compuesto de partida:

15 (1) Una solución de 23,2 g de 4-aminopiridina en una  
mezcla de 45 g de triamida hexametilfosfórica seca y 80 ml  
de dimetilformamida seca se agrega gota a gota a lo largo  
de 20 minutos, agitando y enfriando con hielo, a una suspen-  
sión de 10 g de hidruro sódico al 65,5 % en 20 ml de dime-  
20 tilformamida seca. Después se añaden otros 20 ml de dimetil-  
formamida seca y la mezcla se agita durante una hora enfrian-  
do con hielo, durante 20 minutos a la temperatura ambiente  
y durante 40 minutos a 50°C. Se añade gota a gota una solu-  
ción de 54 g de dietilacetal de bromoacetaldehído en 20 ml  
25 de dimetilformamida seca, a lo largo de 5 minutos, a 50°C.

1 La mezcla resultante se agita durante 15 horas a 80°C du-  
rante 3 horas a 100°C. Después de enfriar, se agrega agua  
a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se concen-  
tra a presión reducida para separar la dimetilformamida. Al  
5 residuo se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de  
etilo. El extracto se lava sucesivamente tres veces con agua  
y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico  
y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa  
por destilación a presión reducida y el aceite residual se  
10 purifica por cromatografía en columna de 300 g de alúmina,  
empleando una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano como  
eluyente para dar 7,0 g de dietilacetal de 4-piridilamino-  
acetaldehído en forma de aceite.

Espectro IR (película): 3260, 1600, 1122, 1060  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Espectro RMN ( $\text{CCl}_4, \delta$ )

ppm: 8,08 (2H, d ancho,  $J = 5,6$  Hz)

6,50 (2H, d ancho,  $J = 5,6$  Hz)

4,58 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz)

3,55 (6H, m)

20 1,20 (6H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) Una solución de 7,0 g de dietilacetal de 4-piri-  
dilaminoacetaldehído en una mezcla de 20 ml de dimetilforma-  
mida seca y 7,5 ml de triamida hexametilfosfórica seca se  
agrega gota a gota a lo largo de 5 minutos, enfriando con  
25 hielo y agitando, a una suspensión de 2,0 g de hidruro s6-

1            dico al 65,5 % en 3 ml de dimetilformamida seca. La mezcla  
se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente, du-  
rante 30 minutos a 60°C y durante 15 minutos enfriando con  
hielo. Se añade gota a gota una solución de 9,0 g de cloro-  
5            formiato de bencilo en 2 ml de dimetilformamida seca, agi-  
tando y enfriando con hielo. La mezcla resultante se agita  
durante 20 minutos enfriando con hielo y durante 15 minutos  
a la temperatura ambiente. Después se agrega agua gota a gota  
10           a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae tres ve-  
ces con acetato de etilo. El extracto se lava sucesivamen-  
te dos veces con agua y una vez con una solución acuosa sa-  
turada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato mag-  
nésico. El disolvente se separa por destilación a presión  
15           reducida y el aceite residual se purifica por cromatografía  
en columna sobre 60 g de gel de sílice, empleando una mezcla  
7:3 de benceno y acetato de etilo como eluyente para dar  
1,3 g de dietilacetal de N-benciloxicarbonil-N-(4-piridil)  
aminoacetaldehído en forma de aceite.

20            Espectro IR (película): 1714, 1588, 1150, 1128,  
1060  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm: 8,50 (2H, d ancho,  $J = 5,4$  Hz)  
7,37 (5H, s)  
6,93 (2H, m)  
25            5,20 (2H, s)

1  
4,67 (1H, t, J = 5,4 Hz)  
3,80 (2H, d, J = 5,4 Hz)  
3,41 (4H, m)  
1,00 (6H, t, J = 6,5 Hz)

5 (b) Preparación del compuesto deseado:

Se calienta a reflujo durante 8 horas a 100°C una solución de 0,53 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 1,2 g de dietilacetil de N-benciloxicarbonil-N-(4-piridil)aminoacetaldehido y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado en 6 ml de agua. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo cristalino se recristaliza en una mezcla de metanol y éter para dar 0,8 g de monohidrato de dihidrocloreuro de 1-(4-piridil)aminometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 172-176°C (desc.).

10

15

Espectro IR (Nujol): 1640, 1532, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 8,27 (2H, d ancho, J = 7 Hz)  
7,10 (2H, d ancho, J = 7 Hz)  
20 6,80 (1H, s)  
6,63 (1H, s)  
4,63 (1H, m)  
3,93 (2H, m)  
3,40 (2H, m)  
25 3,00 (2H, m)

1

EJEMPLO 6

(a) Preparación del compuesto de partida:

5  
10  
15  
20  
25

Se agita durante 14 horas a 110°C una solución de 11,0 g de 2-bencimidazolinona y una gota de ácido clorhídrico concentrado en 126 g de oxiclорuro de fósforo. Después de enfriar, la mezcla se concentra a presión reducida para separar el exceso de oxiclорuro de fósforo. Se agrega agua al residuo y se añade bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se lavan con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato magnésico. El disolvente se separa por destilación a presión reducida para dar 11,0 g de cristales de 2-clorobencimidazol. A los cristales se agregan 35,5 g de dietilacetal de aminoacetaldehído y 80 ml de tolueno seco y la solución resultante se agita durante 17 horas a 115°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae agregando una solución acuosa de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavan con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato magnésico. Se destila el disolvente a presión reducida para dar un aceite. Este último se cristaliza por adición de benceno y hexano para dar 11,0 g de dietilacetal de

1 2-bencimidazolilaminoacetaldehido, p.f. 117-121°C. Las  
aguas madres se purifican por cromatografía en columna  
sobre 100 g de gel de sílice empleando una mezcla 1:1 de  
acetato de etilo y benceno para dar 1,5 g del mismo com-  
5 puesto.

Espectro IR (Nujol): 3360, 1648, 1608, 1588,  
1054  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO- $d_6$ )

ppm: 7,00 (4H, m)  
10 6,40 (1H, s ancho)  
4,67 (1H, t, J = 5,8 Hz)  
15 3,50 (6H, m)  
1,27 (6H, t, J = 7,0 Hz).

(b) Preparación del compuesto deseado:

15 Se agita durante 10 horas a 110°C una solución de  
1,37 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 2,0 g  
15 de dietilacetal de 2-bencimidazolilaminoacetaldehido y  
0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado en una mezcla de  
7 ml de n-butanol y 3 ml de agua. La mezcla de reacción  
20 se deja en reposo a la temperatura ambiente y los crista-  
les que precipitan se recogen por filtración y se lavan  
20 con una mezcla de metanol y éter para dar 2,92 g de crista-  
les. Estos últimos se disuelven en agua y la solución se  
neutraliza por adición de bicarbonato sódico y se extrae  
25 tres veces con metiletilcetona. Los extractos combinados

25

1 se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico  
y se secan sobre sulfato magnésico. Se destila el disolvente  
para dar un aceite que se disuelve en 10 ml de metanol. Se  
añaden 0,7 g de ácido fumárico y la mezcla se agita y se de-  
5 ja en reposo para precipitar cristales. Los cristales se  
recogen por filtración y se lavan con metanol para dar 2,2 g  
de fumarato de 1-(2-bencimidazolil)aminometil-6,7-dihidroxi-  
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. Este material se recrista-  
liza en una mezcla de dimetilsulfóxido y agua para dar 1,0 g  
10 de compuesto puro, p.f. 257-259°C (desc.).

Espectro IR (Nujol): 1680, 1348, 1282  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO +  $D_2O$  + NaOH,  $\delta$ )

ppm: 7,16 (2H, d d, J = 2, 3 Hz)

6,80 (2H, d d, J = 2, 3 Hz)

15 6,44 (2H, s)

6,38 (1H, s)

6,20 (1H, s)

2,8 4,0~(6H, m).

#### EJEMPLO 7

20 (a) Preparación del compuesto de partida:

(1) Una solución de 9,4 g de 2-aminopiridina en  
25 ml de tolueno seco se agrega gota a gota a 100°C a una  
suspensión de 5,04 g de hidruro sódico al 55 % en 10 ml  
de tolueno seco. La mezcla se agita durante 2 horas a  
25 100°C. A la solución se añaden 26 g de dietilacetal de bro-

1 moacetaldehido y 5 ml de tolueno seco. La mezcla se agita  
durante 19 horas a 115°C y se enfría a la temperatura ambien-  
te. La mezcla de reacción se trata posteriormente de forma  
similar a la descrita en los ejemplos anteriores para dar  
5 8 g de dietilacetal de 2-piridilaminoacetaldehido en forma  
de aceite.

Espectro IR (película): 3400, 1600, 1570, 1120,  
1060  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3, \delta$ )

10 ppm: 8,10 (1H, d ancho,  $J = 5,0$  Hz)  
7,40 (1H, m)  
6,50 (2H, m)  
4,70 (1H, s ancho)  
4,66 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz)  
15 3,50 (2H, d,  $J = 6,0$  Hz)  
3,60 (4H, m)  
1,23 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz)

(2) Se agita durante 4 horas a 80°C una solución  
de 8,0 g de dietilacetal de 2-piridilaminoacetaldehido en una  
mezcla de 30 ml de anhídrido acético y 30 ml de piridina y  
se deja en reposo durante 12 horas a la temperatura ambiente.  
La mezcla de reacción se trata después por un procedimiento  
similar al del Ejemplo 5 (a) (2) para dar 6 g de dietilace-  
tal de N-acetil-N-(2-piridil)aminoacetaldehido en forma de  
25 aceite.

1                   Espectro IR (película): 1670, 1588, 1130, 1060  $\text{cm}^{-1}$ .  
Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3, \delta$ )  
ppm: 8,46 (1H, d ancho,  $J = 5,8$  Hz)  
                  7,1 8,8 (3H, m)  
5                   3,80 (1H, t,  $J = 5,8$  Hz)  
                  3,62 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz)  
                  3,57 (4H, m)  
                  2,10 (3H, s)  
                  1,13 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz).  
10                   (3) Se calienta durante 15 horas a  $60^\circ\text{C}$ , en un tubo  
                  sellado, una mezcla de 6,0 g de dietilacetal de N-acetil-N-  
                  (2-piridil)aminoacetaldehído, 25 g de yoduro de metilo y  
                  30 ml de etanol. Se concentra la mezcla de reacción y se  
                  agrega agua al aceite residual. La mezcla se lava dos ve-  
15                   ces con éter y la capa acuosa se concentra a presión redu-  
                  cida para dar 9,0 g de yoduro de 1-metil-2-{N-acetil-N-(2,2-  
                  dietoxietil)amino}piridinio en forma de aceite.  
                  (b) Preparación del compuesto deseado:  
                  Se agita durante 7 horas a  $100^\circ\text{C}$  una solución de  
20                   2,6 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina y 9,0 g de  
                  yoduro de 1-metil-2-{N-acetil-N-(2,2-dietoxietil)amino}piri-  
                  dinio, obtenido en la forma descrita en la etapa anterior,  
                  en una mezcla de 20 ml de n-butanol y 3 ml de agua. La mez-  
                  cla de reacción se concentra a presión reducida para dar un  
25                   aceite. El aceite se disuelve en una mezcla de agua y meta-

1 no1 a la que se añade acetona y la mezcla se deja en reposo para precipitar el aceite. Se separa la capa acetónica y el aceite se disuelve de nuevo en una mezcla de agua y metanol. A la solución se agrega acetona para precipitar  
5 un aceite. Se separa la capa acetónica y se combina con la capa de acetona anteriormente separada. Las capas acetónicas combinadas se dejan en reposo para precipitar cristales. Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con acetona y se secan para dar 1,0 g de hidroyoduro de yoduro de  
10 1-metil-2-((6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolein-1-il)metilamino)piridinio. Este compuesto se recristaliza en una mezcla de metanol y agua para dar 0,7 g de compuesto puro, p.f. 277-280°C (desc.).

Espectro IR (Nujol): 1640, 1588, 1532  $\text{cm}^{-1}$ .

15

Espectro RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 8,9~9,30 (5H, m)

7,90~8,35 (2H, m)

6,90~7,70 (2H, m)

6,77 (1H, s)

20

6,60 (1H, s)

4,67 (1H, m)

3,93 (3H, s)

3,90 (2H, m)

3,33 (2H, m)

25

2,87 (2H, m)

1

Análisis para  $C_{16}H_{21}O_2N_3I_2$ :

Calculado : C, 35,51; H, 3,91; N, 7,77

Encontrado: C, 35,58; H, 3,82; N, 7,85.

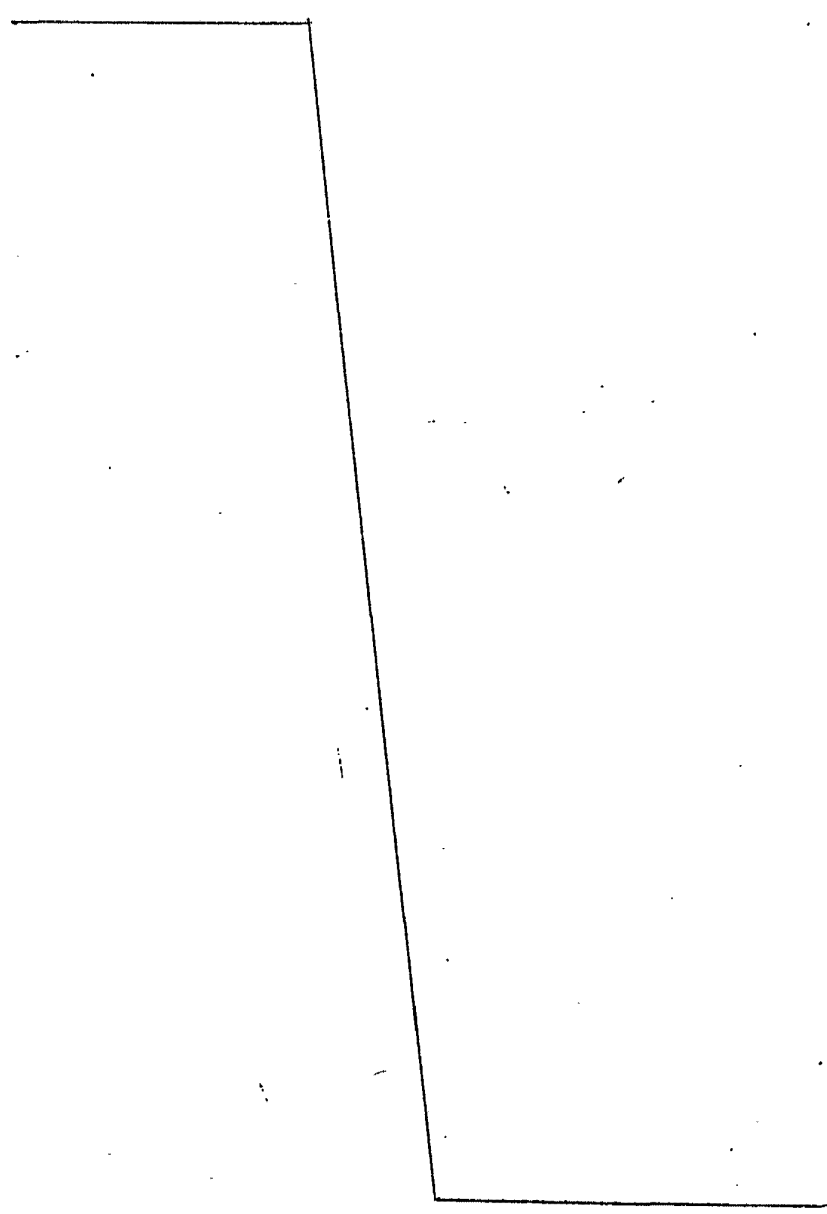
5

10

15

20

25



1

Análisis para  $C_{16}H_{21}O_2N_3I_2$ :

Calculado: C, 35,51; H, 3,91; N, 7,77

Encontrado: C, 35,58; H, 3,82; N, 7,85.

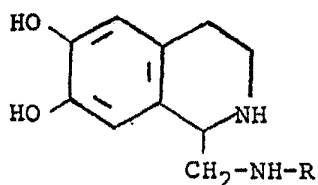
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

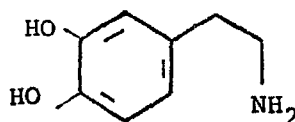
1. Un procedimiento para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula:

10



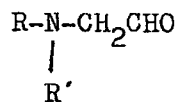
donde R es un grupo heterocíclico que puede contener sustituyentes apropiados, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar la 3,4-dihidroxifenetilamina de fórmula:

15



20

o una sal de la misma, con un compuesto de fórmula:



25

donde R es el definido anteriormente y R' es hidrógeno o un grupo protector del amino, o un equivalente reactivo del mismo, o una sal del mismo, en presencia de un disolvente y/o

1 una base orgánica o inorgánica, en frío, a temperatura ambiente o calentando.

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 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS.  
5

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

Madrid, 27 julio 1.976

BERNARDO UNGRIA

P. P.



10

15

20

25