

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

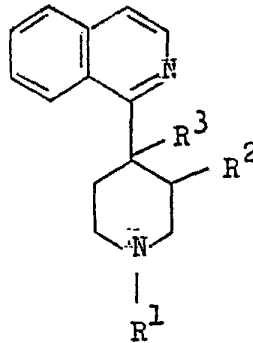
11	NUMERO	459756
21	FECHA DE PRESENTACION	14 JUN. 1977

A 1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 26 629.5	14.6.76	República Federal Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/1961K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ISOQUINOLINAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
<i>Handwritten signature</i>		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La invención se refiere a nuevas isoquinolinas de fórmula general I



I

5 donde R¹ significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R² significa H o, junto con R³, un enlace C-C, R³ significa OH o, junto con R², un enlace C-C, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

10 La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos, que se pudiesen emplear para la preparación de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

15 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, en especial, efectos sobre el sistema nervioso central, ante todo efectos antidepresivos. En detalle, actúan, por ejemplo, anticatalépticamente (determinado, por ejemplo, en ratas con respecto a la tetrabenazina, según el método de Giurgea et al., Medicina Experimentalis, tomo 9 (1963), páginas 249 - 262) y antiptóticamente (determinable, por ejemplo, con respecto a la reserpina, según el método de Domenjoz y Theobald, Arch, int. pharmacodyn., tomo 120 (1959), páginas 450 y siguientes, con la evaluación según Rubin et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., tomo 120
20 (1957), páginas 125 - 136) y aumentan y/o prolongan los efectos

centrales de una excitación y aumento de la temperatura, que provocan el D-anfetaminsulfato (por ejemplo, 1,5 mg/kg s.c., una hora después de la administración de la sustancia de ensayo, que asimismo se aplica s.c.) y agregación (composición de 5 ratas en una copa) (método según Müller-Calgan et al. en Zippel, H.P. (Ed.): Memory and Transfer of Information, Plenum Press, New York - London, 1973, páginas 87 - 125). Las sustancias tienen una influencia sobre las aminas biógenas del ZNS. Así conducen, por ejemplo, in vitro a una inhibición de la aceptación de noradrenalina, 5-hidroxitriptamina y dopamina (Método: Kannengiesser et al., Biochem, Pharmacol., tomo 22 (1973), páginas 73 - 84) en Synaptosomas e inhibien in vivo (método: Carlsson et al., Europ. J. Pharmacol., tomo 5 (1969), páginas 357 - 366; 367 - 373) la liberación de catecolamina en el cerebro inducida por la tiramina. Asimismo se presentan en las sustancias inhibiciones de la fosfodiesterasis (del corazón de reses) y de la agregación de trombocitos. La influenciación de la función de los trombocitos en el sentido de una inhibición de la agregación se puede demostrar, por ejemplo, en el conejo en el ensayo según Born in vitro y ex vivo (método según Thrombos. Diathes. haemorrh., tomo 26 (1971), páginas 192 - 202).

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

Objeto de la invención son las isoquinolinas de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Los compuestos de fórmula I comprenden los carbinoles (I, $R^2 = H$, $R^3 = OH$) y sus productos de deshidratación (I, R^2 y

R^3 juntos = enlace C-C). El resto R^1 significa preferentemente metilo, además hidrógeno o etilo. Pero también puede significar propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo.

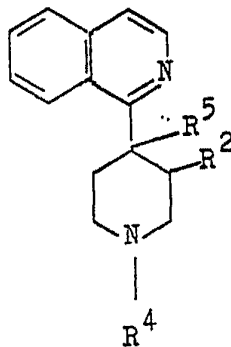
5 Por lo tanto, objeto de la invención son especialmente los compuestos de las siguientes fórmulas Ia y Ib, que corresponden a la fórmula I, pero donde, sin embargo,

en Ia R^1 significa H, metilo o etilo,
10 R^2 significa H y
 R^3 significa OH;

en Ib R^1 significa H, metilo o etilo,
 R^2 y R^3 , juntos, significan un enlace C-C,

así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de las isoquinolinas de fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque una isoquinolina de fórmula general II



II

20 o una de sus sales de adición de ácido donde R^4 significa R^1 ó R^6 , R^5 significa OR^7 o (en caso de que $R^4 = R^6$) también R^3 , R^6 y R^7 significan restos solvolítica o hidrogenolíticamente dissociables y R^1 y R^2 tienen el significa-

do arriba mencionado, se tratan con un agente solvolizante o hidrogenolizante y porque, en caso dado, un carbinol obtenido de fórmula I ($R^2 = H$, $R^3 = OH$) se trata con un agente deshidratante y/o porque un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) obtenido
5 se trata con un agente de N-alquilación y/o porque una base obtenida de fórmula I mediante tratamiento con un ácido se transforma en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Los productos de partida de fórmula II corresponden
10 a aquéllos de fórmula I, donde, sin embargo, uno o ambos restos R^1 y R^3 están presentes en forma funcionalmente modificada, solvolítica o hidrogenolíticamente dissociable. El significado de los restos R^6 y R^7 no es crítico, ya que son dissociados en el procedimiento de la presente invención. Como restos solvolíticamente dissociables entran especialmente en consideración
15 los grupos acilo, ante todo aquéllos con 1 - 10 átomos de carbono, teniendo especial preferencia los grupos acetilo y benzóilo. El grupo R^7 puede significar también un resto metálico, especialmente Li, o el grupo $MgHal$ (donde Hal significa Cl, Br,
20 o I). Como restos hidrogenolíticamente dissociables son especialmente adecuados el grupo bencilo, además los grupos bencilo sustituidos (por ejemplo, p-metoxibencilo, difenilmetilo).

Los compuestos de fórmula I se obtienen, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard, tales como Houben-
25 Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y esto bajo condiciones de reacción como son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí se puede también hacer uso de variantes en sí conocidas aquí no mencionadas con más detalle.
30

Los productos de partida de fórmula II son asimismo nuevos. Se pueden obtener, sin embargo, según procedimientos conocidos. Los productos de partida se pueden, en caso deseado, también formar in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar inmediatamente a continuación a compuestos de fórmula I; este método de trabajo puede ser especialmente preferente.

Los productos de partida de fórmula II ($R^2 = H$, $R^5 = O$ -acilo, preferentemente O -benzoílo) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de 1-ciano-2-acil-1,2-dihidroisoquinolinas ("compuestos de Reissert" de la isoquinolina, preferentemente 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidroisoquinolina) con 1- R^4 -piperidin-4-onas; aquí se trabaja convenientemente en presencia de una base, por ejemplo, en lejía sódica acuosa o con hidruro sódico en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida. Los productos de partida de fórmula II ($R^2 = H$, $R^5 = O-Li$) se obtienen, por ejemplo, por reacción de 1-isoquinolil-litio con 1- R^4 -piperidin-4-onas bajo las condiciones que son usuales para tales reacciones organometálicas, por ejemplo, en un éter, tal como dietil éter. Los productos de partida de fórmula II ($R^4 = R^6$, R^2 y R^5 juntos = enlace C-C) se obtienen por solvólisis y deshidratación consecutiva de compuestos de fórmula II ($R^4 = R^6$, $R^2 = H$, $R^5 = O$ -acilo), convenientemente bajo las condiciones indicadas más abajo.

La solvólisis de un compuesto de fórmula II (R^6 y/o $R^7 =$ resto solvolíticamente dissociable), preferentemente hidrólisis, se puede efectuar en medio ácido, neutro o alcalino. En detalle, dependen las condiciones de la naturaleza del resto R^6 y/o R^7 a dissociar. Si en uno de estos restos (especialmente R^7) está un grupo acilo (especialmente un grupo acetilo o benzoílo)

lo), entonces se hidroliza convenientemente con ayuda de un ácido fuerte, preferentemente un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o una base fuerte, preferentemente un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, de potasio o de calcio, en medio acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico. Como disolventes son adecuados, además del agua, preferentemente los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol. También pueden estar presentes ulteriores disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, un éter, tal como dioxano. La solvólisis se logra convenientemente a temperaturas entre 0 y 150°; tiene preferencia la zona entre 60 y 140°, especialmente aquella entre 78 y 120°.

Los alcoholatos metálicos de fórmula II ($R^2 = H$, $R^5 = O-Li$ u $O-MgHal$) se pueden disociar ya bajo condiciones benignas, por ejemplo, con agua, una solución acuosa de cloruro amónico o un ácido mineral diluido, tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 30°.

Una hidrogenólisis de los compuestos de fórmula II, donde R^6 y/o R^7 significan restos hidrogenolíticamente disociables, se logra convenientemente con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, de un catalizador de metal noble, tal como paladio o platino, o de otro catalizador de metal pesado, tal como níquel Raney, a temperaturas entre 0 y 150°, convenientemente a temperatura ambiente, en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol, tal como metanol o etanol, en un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano, en un éster, tal como acetato de etilo o en un ácido carboxílico, tal como ácido acético, convenientemente a presiones entre 1 y 200 atmósferas.

En caso deseado, se puede tratar un carbinol obtenido de fórmula I ($R^2 = H$, $R^3 = OH$) con un agente deshidratante, for-

mándose el correspondiente compuesto insaturado de fórmula I (R^2 y R^3 juntos = enlace C-C). Como agentes deshidratantes son adecuados, convenientemente, los ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico o, especialmente, ácido polifosfórico, las temperaturas de reacción se encuentran convenientemente entre unos 100 y 160°. La adición de un disolvente inerte durante la deshidratación es posible, pero no necesaria.

Si se trabaja bajo condiciones fuertes, se puede realizar también la solvólisis y la deshidratación según el procedimiento en un solo recipiente, sin aislar los carbinoles de fórmula I ($R^2 = H$, $R^3 = OH$). Así se pueden obtener, por ejemplo, por calentamiento de un compuesto acilo de fórmula II ($R^2 = H$, $R^5 = O$ -acilo, preferentemente $OCOC_6H_5$) con ácido polifosfórico a temperaturas más altas (unos 160°) directamente el compuesto insaturado correspondiente de fórmula I (R^2 y R^3 juntos = enlace C-C).

Además, en caso deseado, se puede alquilar un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) en el nitrógeno de piperidina, obteniéndose compuestos de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono). Como agentes de N-alquilación son adecuados, por ejemplo, los correspondientes haluros alquílicos, por ejemplo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, ioduro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, ioduro de etilo, cloruro, bromuro o ioduro de n-propilo, etc., además los sulfatos correspondientes, tales como sulfato dimetílico y los correspondientes ésteres de ácido sulfónico, tal como el p-toluenosulfonato de metilo. Un grupo metilo se puede introducir además, por ejemplo, por tratamiento con ácido fórmico y solución acuosa de formaldehído, convenientemente mediante calentamiento durante varias horas a temperaturas entre 50 y 100°. Por lo general se realizará la N-alquilación convenientemente en presencia o bajo ausencia de un

disolvente inerte a temperaturas entre unos 0 y unos 120°, preferentemente entre 40 y 100°, pudiendo también estar presente un catalizador, preferentemente una base, tal como terc.butilato potásico.

5 Una alquilación se logra también mediante tratamiento de la base secundaria I ($R^1 = H$) con un aldehído o cetona en presencia de hidrógeno o de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, níquel Raney) a temperaturas entre unos 50 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 atmósferas, obtenién-
10 dose así con acetona el correspondiente compuesto isopropílico I ($R^1 = \text{isopropilo}$).

 La alquilación también es posible en varias etapas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) se puede acilar primeramente en forma en sí conocida (por ejemplo, acetilar
15 mediante tratamiento con anhídrido acético/piridina) y reducir el producto de N-acilación obtenido (por ejemplo, el producto de N-acetilación) a continuación a la amina terciaria deseada, por ejemplo, con un hidruro de metal complejo, tal como $LiAlH_4$, en un disolvente inerte, tal como dietiléter o tetrahidrofurano,
20 preferentemente a temperaturas entre 20 y 60°.

 Una base obtenida de fórmula I se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción son adecuados los ácidos que suministran sa-
25 les fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfamínico, además, ácidos orgánicos, en detalle ácidos carboxí-
30 aralifáticos, aromáticos, o heterocíclicos, tales como ácido

fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 5 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucóico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalín-mono- y -disulfónicos.

10 Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos, llevándolos junto con como mínimo un excipiente o agente auxiliar y, en caso dado, junto con uno o varios ulteriores agentes activos a una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden 20 emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para la aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, 25 alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente 30 las soluciones oleginosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los

ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes, y/o aromatizantes. Si se desea, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Las sustancias de la presente invención se administran, por regla general, en analogía a los psicofármacos conocidos, que se encuentran en el mercado, (por ejemplo, imipramina), preferentemente en dosificaciones entre unos 2 y 500 mg, especialmente entre 10 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,05 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, de la alimentación, del momento y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación del medicamento y de la gravedad de la enfermedad correspondiente para la que valga la terapia. Se da preferencia a la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

En los ejemplos siguientes "elaboración usual" significa:

Se agrega agua, si es necesario, se extrae con un di-

solvente orgánico, tal como benceno, cloroformo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

5 Ejemplo 1

346 g de 1-metil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina (hidrocloruro, p.f. 269°, de isopropanol; obtenible por mezcla en porciones de una solución de 260 g de 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidroisoquinolina y 120 g de 1-metilpiperidin-4-ona en 950 cc de dimetilformamida con 30 g de NaH bajo agitación y dejar reposar durante la noche), se hierven con 1400 cc de ácido clorhídrico al 25 % durante 40 horas, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, p.f. 265 - 266°.

15 Ejemplos 2 a 9

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de 4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina, 1-etil-, 1-n-propil-, 1-isopropil-, 1-n-butil-, 1-isobutil-, 1-sec.butil- ó 1-terc.butil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina:

- 20 2. 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, p.f. 138 - 140°.
3. 1-etil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, dihidrocloruro, p.f. 275 - 276°.
4. 1-n-propil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol,
5. 1-isopropil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, p.f. 118-119°.
- 25 6. 1-n-butil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol.
7. 1-isobutil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol.
8. 1-sec.butil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol.
9. 1-terc.butil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol.

Ejemplo 10

346 g de 1-metil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina se hierven con 1500 cc de solución etanólica al 10 % de KOH durante 24 horas, se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, dihidrocloruro, p.f. 265 - 266°.

Ejemplo 11

Análogo al ejemplo 10 se obtiene de 1-acetil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina (p.f. 186 - 189°; obtenible de 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidroisoquinolina y 1-acetilpiperidin-4-ona) el 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, p.f. 138 - 140°.

Ejemplo 12

Una solución de 11,3 g de 1-metilpiperidin-4-ona en 120 cc de éter se gotea a 0° bajo agitación e introduciendo nitrógeno seco a una solución de isoquinolil-litio (recién preparada de 20,8 g de 1-bromoisoquinolina y n-butillitio en 400 cc de éter). Se agita aún durante 2 horas a 0°, para decomponer el litio-1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-olato, formado, se gotean 50 cc de agua, después se agregan 100 cc de ácido clorhídrico al 5 %, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, dihidrocloruro, p.f. 265 - 266°.

Ejemplo 13

34,6 g de 1-metil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina se calientan con 150 g de ácido polifosfórico recién preparado durante 24 horas a 160°, se enfría, se mezcla con agua y se elabora en la forma usual con lejía sódica y cloroformo. Se

obtiene la 1-(1-metil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina; dihidrocloruro, p.f. 228 - 230°; maleato, p.f. 171-173°.

Ejemplo 14

5 24,2 g de 1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol se calientan con 115 g de ácido polifosfórico recién preparado durante 24 horas a 140°, se enfría, se mezcla con agua y se elabora con lejía sódica y cloroformo. La 1-(1-metil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina obtenida da un dihidrocloruro del p.f. 228 - 230°.

10 Ejemplos 15 a 22

Análogo al ejemplo 14 se obtienen de los correspondientes carbinoles:

- 15 15. 1-(3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina, dihidrocloruro, p.f. 260 - 270° (descomposición).
16. 1-(1-etil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina, dihidrocloruro, p.f. 234 - 238° (descomposición).
17. 1-(1-n-propil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.
18. 1-(1-isopropil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.
19. 1-(1-n-butil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.
- 20 20. 1-(1-isobutil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.
21. 1-(1-sec.butil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.
22. 1-(1-terc.butil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolina.

Ejemplo 23

25 Una solución de 318 g de 1-bencil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol [obtenible por reacción de 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidroisoquinolina con 1-bencilpiperidin-4-ona a la 1-bencil-4-benzoiloxi-4-(1-isoquinolil)-piperidina y ulterior hidrólisis]

en 5 litros de metanol se hidrogena en 60 g de Pd-carbón al 5 % a 20° y 1 atmósfera. Se filtra, se evapora y se obtiene el 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, p.f. 138 - 140°.

Ejemplo 24

5 Una mezcla de 228 g de 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, 1200 cc de ácido fórmico y 200 g de solución al 40 % de formaldehido se calienta durante 3 horas a 60°, después durante 12 horas a 100° y a continuación se evapora. Después de la elaboración usual con lejía sódica y cloroformo se obtiene el 1-
10 metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, dihidrocloruro, p.f. 265 - 266°.

Ejemplo 25

15 Una mezcla de 2,28 g de 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, 1 cc de piridina, 1 cc de anhídrido acético y 20 cc de benceno se agita durante 3 horas a 25°. El 1-acetil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol en bruto, obtenido después de la elaboración usual, se hierve con 0,7 g de LiAlH_4 en 40 cc de THF durante 24 horas. Se elabora con lejía sódica y cloroformo en la forma
20 usual y se obtiene el 1-etil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, dihidrocloruro, p.f. 275 - 276°.

Ejemplo 26

25 Una mezcla de 22,8 g de 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, 20 g de níquel Raney y 250 cc de acetona se hidrogena a 88° y 100 - 125 atmósferas durante 12 horas, se enfría, se filtra, se evapora y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Se eluye con cloroformo/metanol (9 : 1) el 1-isopropil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol; p.f. 118 - 119°.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen las isoquinolinas de fórmula I o sus sales de adición de ácido:

Ejemplo A: Tabletetas

5 Una mezcla de 1 kg de 4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletetas, de manera que cada tableta contenga 10 mg de sustancia activa.

10 Ejemplo B: Grageas

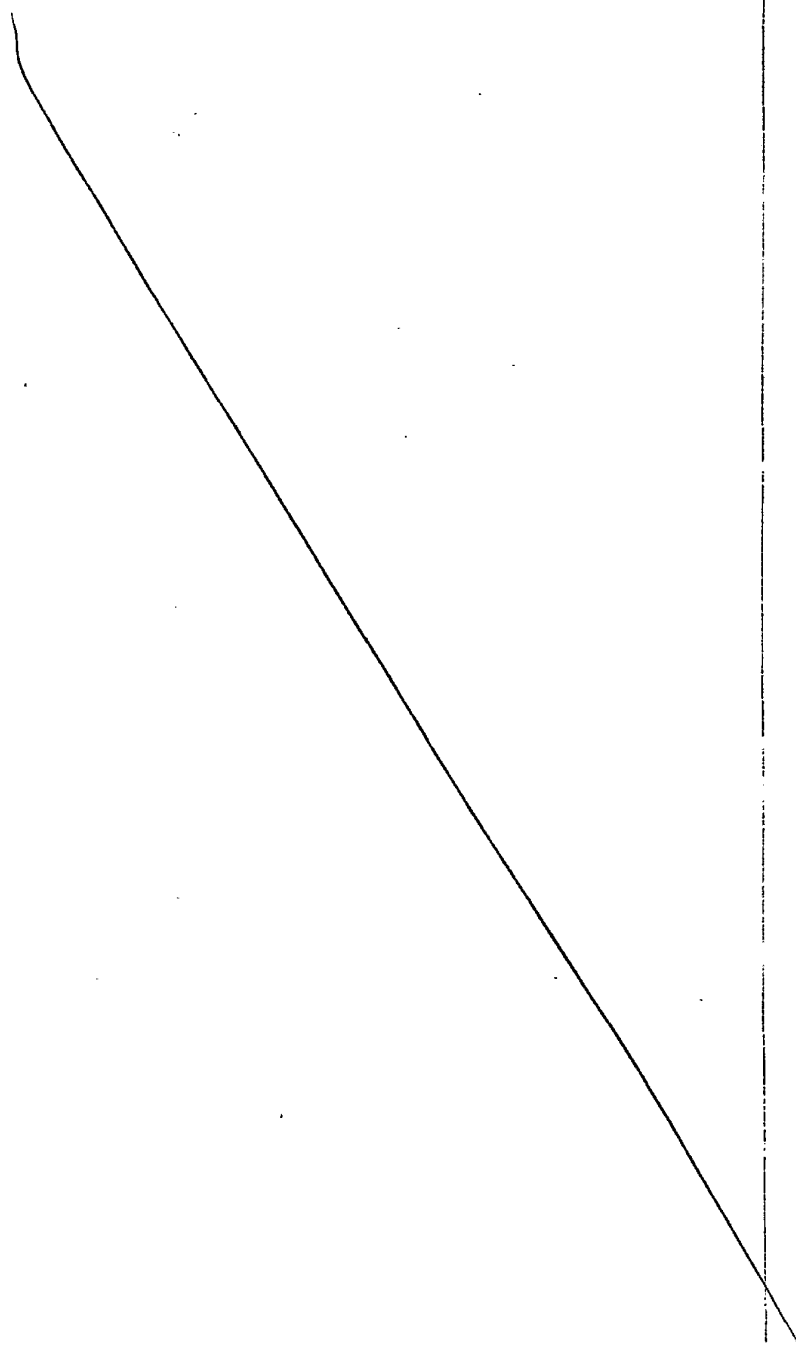
Análogo al ejemplo A se prensan tabletetas, que, en cada caso, contienen 25 mg de 1-metil-4-(1-isoquinolil)-piperidin-4-ol-dihidrocloruro y a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, 15 traganta, y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

5 kg de 1-(1-metil-3,4-dehidro-4-piperidil)-isoquinolin-dihidrocloruro se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 50 mg de la 20 sustancia activa.

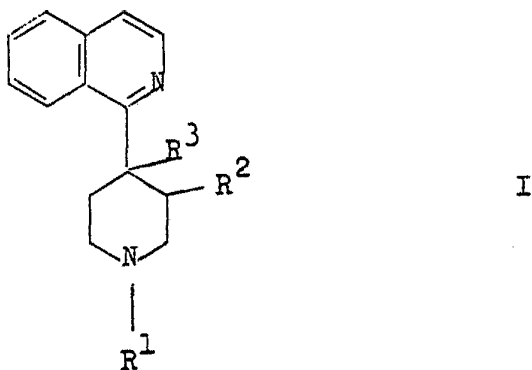
En forma análoga se obtienen tabletetas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I y/o de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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



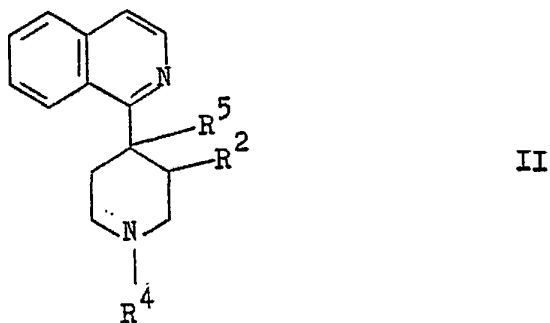
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de isoquinolinas de fórmula general I



5 donde R¹ significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R² significa H o, junto con R³, un enlace C-C, R³ significa OH ó, junto con R², un enlace C-C, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque una isoquinolina de fórmula general II

10



15

o una de sus sales de adición de ácido, donde R⁴ significa R¹ o R⁶, R⁵ significa OR⁷ o (en caso de R⁴ = R⁶) también R³, R⁶ y R⁷ significan restos solvolítica o hidrogenolíticamente dissociables y R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, se tratan con un agente solvolizante o hidrogenolizante y porque, en caso dado, un carbinol obtenido de fórmula I (R² = H, R³ =

OH) se trata con un agente deshidratante y/o porque un compuesto
obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) se trata con un agente de N-al-
quilación y/o porque una base obtenida de fórmula I se trans-
forma mediante tratamiento con un ácido en una de sus sales de
5 adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la obtención de isoquinolinas,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 14 JUN. 1977
MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.
J. RR. GARCÍA PÉREZ Y POMBO
P. P. Firmado: J. Suarez Díez

26