

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	466.093	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	30 DICIEMBRE 1977	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
2251/GI-1711/1976	30 Diciembre 1976	Hungría

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	- - -

(52) TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento de preparar derivados isoquinolinacetamida"

(71) SOLICITANTE (S)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

(72) INVENTOR (ES)
Gábor Bernáth, Jenő Kóbor, Zoltán Ecsery, Emil Minker y Mátyás Koltai

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

21036-77 KY/BU  
EX-HU-IV

IV

466.093

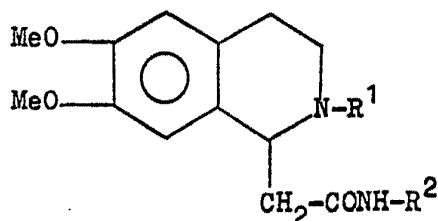
P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

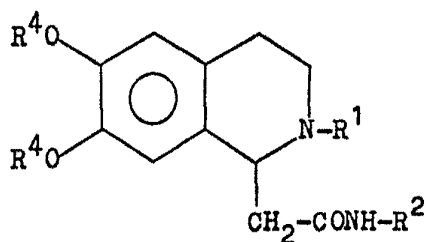
5. solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS  
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domi-  
ciliada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedi-  
miento de preparar derivados isoquinolinacetamida", con prio-  
ridad de la solicitud húngara 2251/CI-1711/1976 de fecha 30  
Diciembre 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a la preparación  
de nuevos derivados 6,7-dimetoxi- y dietoxi-1,2,3,4-tetrahi-  
dro-1-isoquinolina de las fórmulas generales - - - - -



y -----

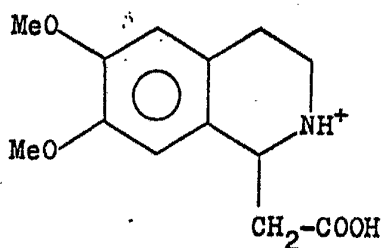


(VIII)

En las fórmulas I y VIII -----

R<sup>1</sup> es hidrógeno o benciloxycarbonilo, -----R<sup>2</sup> es arilo, arilo sustituido o heteroarilo, -----5. R<sup>4</sup> es metilo o etilo. -----

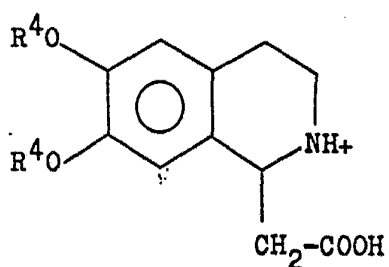
Los nuevos compuestos de las fórmulas I y VIII pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético de las fórmulas -----



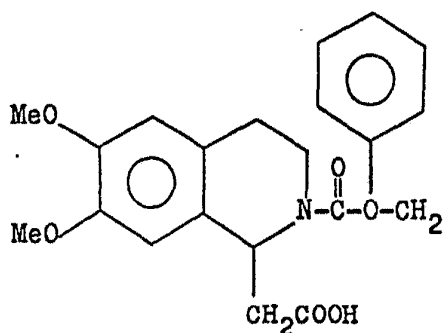
(II)

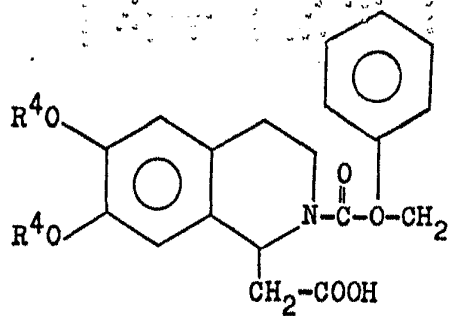
10.

6 -----

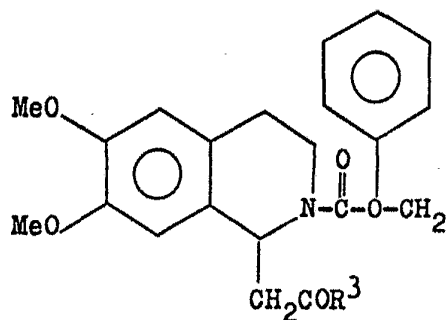


con haluro de benciloxycarbonilo y haciendo reaccionar el ácido 2-benciloxycarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético así formado, de la fórmula -----

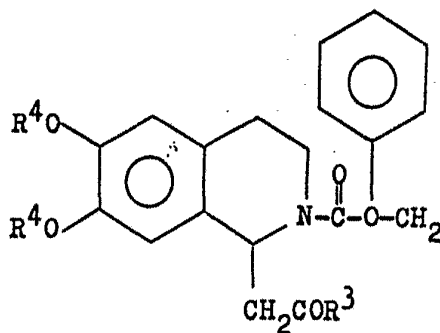




o un derivado reactivo de la fórmula general - - - - -



o - - - - -



del mismo, en que - - - - -

$R^3$  es un átomo o un grupo de átomos capaces de activar un grupo carboxilo tal como halógeno, aciloxi, alquiloxi, ariloxi o ariloxi sustituido y - - - - -

5.  $R^4$  es como se ha indicado anteriormente - con una amina de la fórmula general: - - - - -



10. en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente - y eliminando, si se desea, el grupo benciloxicarbonilo y convirtiendo, si se desea, el compuesto obtenido de la fórmula general I ó VIII en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o liberándolo de su sal. - - - - -

15. Si  $R^2$  significa arilo, significa preferentemente fenilo; si  $R^2$  significa arilo sustituido, puede significar fenilo sustituido por alquilo  $C_{1-4}$  o alcoxi, halógeno o acilo - en que el grupo acilo puede ser derivado de ácido alcanocarboxílico o ácido carboxílico aromático o heterocíclico, tal como alcanofilo  $C_{1-4}$ , benzofilo, alcoxycarbonilo o carbonilo heterocíclico. - - - - -

$R^2$  puede significar además heteroarilo, tal como piridilo, tiazolilo o quinoxalilo. - - - - -

Si  $R^3$  es halógeno, es preferentemente cloro o bromo; si es acilo puede ser un radical de ácido carboxílico aromático o heterocíclico, preferentemente alcanóilo  $C_{1-4}$ , benzóilo, alcóxicarbonilo o carbonilo heterocíclico,  $R^3$  puede significar además alcóxi  $C_{1-4}$ , arilóxi, preferentemente fenóxi, en que el fenilo está substituido con alquilo  $C_{1-4}$  o nitro. - - - - -

Las 1-(2-benciloxycarbonil-6,7-dimetoxi- y 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil)- y 6,7-dimetoxi- y 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinacetamidas de las fórmulas generales I y VIII son compuestos nuevos. Los derivados N-alquil- y N-aralquilacetamida, que son estructuralmente los más similares a los compuestos producidos según la invención, fueron preparados por Lombardino, J.G. et al. [J. Med. Chem. 3, 505 (1961), patente US 3.021.331 C.A. 57, 786 d (1962)] y los compuestos se utilizaron como materiales de partida para la preparación de compuestos cíclicos condensados. - - - - -

Los compuestos anteriormente mencionados se utilizaron también como materiales de partida según la patente US 3.654.281 C.A. 77, 19688a (1972). La actividad biológica de los compuestos de las fórmulas generales I y VIII preparados según esta invención no se hubiera podido prever sobre la base de las referencias mencionadas antes. - - - - -

Según una realización de la presente invención se

- hace reaccionar ácido 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético de la fórmula general II o IX con cloruro de benciloxicarbonilo. La reacción se realiza en un disolvente o en ausencia de disolvente a una temperatura de reacción de -10 a +100°C. En el curso de la
5. reacción se desprende ácido clorhídrico que se combina o "une" con una base orgánica o inorgánica. Como bases orgánicas pueden utilizarse preferentemente aminas terciarias, tales como trietilamina, dimetilamina o piridina, pero puede utilizarse también un exceso de los derivados isoquinolina como agente de unión de ácido. Como bases inorgánicas pueden utilizarse hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo. La reacción puede realizarse en un disolvente. Como disolvente pueden emplearse agua, alcoholes alquílicos inferiores, cetonas y éteres. La reacción puede realizarse añadiendo ácido 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético a la disolución de la base equimolar y goteando cloruro de benciloxicarbonilo bajo agitación y refrigeración. La reacción está acabada
10. después de agitar durante 1 a 8 horas. Después de acidulación el producto se aísla por filtración o, si se desea, por evaporación. El sólido así obtenido se purifica, si se desea, por cristalización o por otros métodos físicos. - -
- 15.
- 20.

25. El ácido 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-2-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético obtenido se hace reaccionar con aminas de la fórmula general V en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, y

- cloruro de alcóxicarbonilo, tal como cloruro de isobutiloxi carbonilo. La reacción se realiza opcionalmente en un disolvente. Como disolvente pueden emplearse preferentemente cetonas y éteres tales como acetona, metiletilcetona, tetra-
5. hidrofurano. La reacción puede realizarse a una temperatura del orden de  $-15^{\circ}\text{C}$  a  $+30^{\circ}\text{C}$ . La temperatura se mantiene preferentemente por debajo de  $+5^{\circ}\text{C}$  durante la reacción y se acaba a  $20-25^{\circ}\text{C}$ . El producto se aísla preferentemente de la mezcla de reacción por filtración de la sal de amina terciaria formada y por evaporación del filtrado. El residuo
10. contiene el producto deseado que se purifica, si se desea, por medio de un método físico tal como cristalización. - -

- Según otra realización de la presente invención se prepara un cloruro de ácido a partir de ácido 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-2-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro
15. isoquinolinacético de la fórmula general III ó X con un cloruro de ácido inorgánico, tal como tricloruro de fosforo o cloruro de tionilo y este cloruro de ácido se hace reaccionar con una amina de la fórmula general V. El cloruro de ácido se prepara en un disolvente tal como benceno
20. o en disolventes clorados tales como el cloroformo pero puede utilizarse también como disolvente el mismo agente de cloración. El cloruro de ácido se prepara a una temperatura de  $20$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a la temperatura del
25. punto de ebullición del disolvente o del agente de cloración, puesto que así el ácido clorhídrico gaseoso o el dióxido de azufre formados se eliminan de la mezcla de reac-

ción. Después de la formación del cloruro de ácido, el exceso de agente de cloración y el disolvente se separan por destilación y el cloruro de ácido bruto residual se emplea sin purificación para la preparación de la amida. La formación de la amida se realiza preferentemente en presencia de un agente de unión de ácido. Como agentes de unión de ácido pueden utilizarse bases orgánicas e inorgánicas. - -

5. El cloruro de ácido o una disolución bencénica del mismo se gotea simultáneamente en la amina o en una disolución bencénica de la misma con la disolución acuosa de hidróxido o carbonato sódico. Según una solución alternativa, se añade el cloruro de ácido a la mezcla o disolución de la amina y la base orgánica, tal como la trietilamina. En este caso la reacción se realiza preferentemente bajo condiciones anhidras. La reacción se realiza en un tiempo de 1 a 5 horas a una temperatura de -10 a +100°C. El producto se aísla por filtración o por evaporación de la mezcla de reacción. El producto se purifica, si se desea, por cristalización o por otros métodos físicos. - -

10. Según otra realización de la presente invención un alquil- ó un ariléster de ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-acético de la fórmula general IV (preparado a partir de un ácido o de un cloruro de ácido de la fórmula general III ó

15. X, por un método conocido en sí) se hace reaccionar con

20.

25.

- una amina de la fórmula general V. La reacción puede realizarse en un disolvente o en ausencia de disolvente por calentamiento de los reaccionantes. Como disolvente pueden utilizarse hidrocarburos aromáticos o alifáticos, alcoholes y éteres. El alcohol formado durante la reacción se separa preferentemente por destilación. La reacción puede llevarse a cabo utilizando los denominados "ésteres activos", tales como p-nitrofeniléster y el éster de N-hidroxiftalimida o 3-hidroxi-4(3H)quinazolinona. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del sustituyente R<sup>3</sup>, es decir del tipo de éster utilizado en la reacción. En el caso de los alquilésteres se requiere una temperatura más alta (de 50 a 150°C) y un mayor tiempo de reacción (de 2 a 10 horas) que cuando se utilizan arilésteres, particularmente ésteres activos. Acabada la reacción, el sólido se recupera por filtración o evaporación. El sólido se purifica, si se desea, por métodos físicos tales como cristalización.
- 5.
- 10.
- 15.

- Según otro método alternativo de la presente invención se hace reaccionar ácido 2-benciloxycarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-acético con aminas de la fórmula general V en presencia de carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente. Como disolvente pueden emplearse preferentemente hidrocarburos aromáticos o alifáticos, tales como el benceno y sus homólogos, como la bencina, etc., cetonas tales como la aceto-
- 20.
- 25.

- na y la acetofenona, y éteres tales como el etiléter, el dioxano y el tetrahydrofurano. La reacción se realiza fácilmente y preferentemente a una baja temperatura tal como de -20 a +30°C. En el curso de la reacción se forma un derivado urea a partir de la carbodiimida, que precipita como sólido insoluble. Acabada la reacción el derivado urea insoluble se filtra y el filtrado se evapora a fin de recuperar el producto que, si se desea, se purifica por cristalización o por otros métodos físicos. - - - - -
- 5.
10. Según otro método alternativo de la invención se hace reaccionar ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-acético de la fórmula general III ó X, preferentemente bajo calentamiento, con aminas de la fórmula general V. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de disolvente. Como disolvente se utiliza preferentemente un disolvente inmiscible en agua, y el agua formada durante la reacción se elimina por destilación azeotrópica. Así se desplaza el equilibrio en la dirección de formación de las amidas de ácido de las fórmulas I y VIII. Cuando se trabaja sin disolvente los ácidos de la fórmula general III ó X se calientan conjuntamente con las aminas de la fórmula general V a una temperatura de 100 a 200°C. En este caso es también deseable la eliminación del agua formada. Ello puede lograrse realizando la reacción en un recipiente abierto o haciendo pasar nitrógeno u otro gas inerte por encima de la mezcla de reacción. La reacción puede realizarse al
- 15.
- 20.
- 25.

vacío. Cuando se utiliza un disolvente, el disolvente se elimina por destilación después de acabada la reacción y el producto así obtenido se purifica, si se desea, por cristalización. - - - - -

5. Entonces se elimina el grupo benciloxicarbonilo, si se desea, de los derivados 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi- 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida obtenidos por disolución del derivado benciloxicarbonilo en un ácido acético concentrado que contiene bromuro de hidrógeno y, después de reposo, cristaliza de la disolución un derivado 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida, y puede aislarse por filtración. - - - - -
- 10.

15. El grupo benciloxicarbonilo puede también eliminarse por hidrogenación catalítica. El derivado benciloxicarbonilo se disuelve en un disolvente y se hidrogena en presencia de un catalizador de transferencia de hidrógeno tal como paladio-carbón. El catalizador se separa por filtración y el producto puede recuperarse por filtración o evaporación. - - - - -
- 20.

25. Los derivados 6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida de las fórmulas generales I y VIII (en que  $R^1 = H$ ) pueden prepararse también reduciendo el correspondiente derivado isoquinolina o dihidroisoquinolina. - - - - -

Los compuestos preparados según la presente invención son eficaces agentes antiinflamatorios. Esta actividad antiinflamatoria es mayor que la actividad antiinflamatoria de la conocida fenilbutazona y la toxicidad de los compuestos es, en cambio, menor que la de la fenilbutazona. Así, la N(2-quinoxalil)-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida causa una inhibición del 44% en el ensayo del edema del pie provocado con carrageenina en ratones a una dosis de 25 mg/kg i.p., una inhibición del 30% a una dosis de 2,5 mg/kg en ratas y una inhibición del 47% a una dosis de 10 mg/kg en ratas. Con la administración i.p. de una dosis de 80 mg/kg no se ha observado la muerte de los ratones. - - - - -

5.

10.

La N-(p-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida provoca una inhibición del 25% en el ensayo del edema del pie provocado con carrageenina en ratas a las que se administra i.p. una dosis de 10 mg/kg y una inhibición del 57% a una dosis de 25 mg/kg. La toxicidad en la administración i.p. a ratones es de 280 mg/kg. - - - - -

15.

20.

Acido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-2-indolilacético: la conocida indometacina causa una inhibición del 50% en el ensayo del edema del pie provocado con carrageenina en ratas a las que se administra i.p. a una dosis de 10 mg/kg y la toxicidad es de 33 mg/kg en administración per os. - - - - -

25.

La fenilbutazona (4-n-butil-1,2-difenilpirazolidi  
na-3,5-diona) causa una inhibición del 22% en el ensayo del  
edema del pie provocado con carrageenina en ratas a una do  
sis de 30 mg/kg y la toxicidad por administración p.o. a  
5. los ratones es de 660 mg/kg. - - - - -

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los  
productos preparados según la invención pueden fabricarse  
en forma adecuada para una vía de administración oral, pa  
renteral o local. Pueden prepararse formas de unidades de  
10. dosificación tales como tabletas, cápsulas o grageas, diso  
luciones para la inyección, pomadas, talcos o sprays, etc.  
Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos  
inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, tales como  
agua, polietilenglicol, talco, almidón, carbonato cálcico,  
15. estearato magnésico, manteca de cacao, vaselina, etc. - -

Pueden también añadirse los excipientes usuales  
tales como estabilizantes, agentes de desintegración, etc.  
Las composiciones se preparan por métodos conocidos en sí.-

Otros detalles de la presente invención se ilus  
20. tran por medio de los Ejemplos siguientes sin que el alcan  
ce de la invención quede limitado a los Ejemplos. - - - -

Ejemplo 1

Se disuelven 28,7 g (0,1 mol) de ácido 6,7-dimeto

- xi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético en una disolución acuosa de 50 ml de 4 g de hidróxido sódico. La disolución se enfría a de -10 a -15°C y se gotean 17 g (0,1 mol) de cloruro de benciloxicarbonilo en la disolución, bajo refrigeración en 30 minutos. La reacción enfriada se agita durante otras 3 horas, después de lo cual se acidula con 40 ml de ácido clorhídrico al 20%. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con agua, se secan y se recristalizan. Se obtienen 32,5 g de ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético. P.f.: 153-154°C. - - - - -

Análisis para la fórmula  $C_{21}H_{26}NO_6$

calculado:	C 65,44%	H 6,01%	N 3,63%
hallado :	C 65,26%	H 5,90%	N 3,46%

15.

Ejemplo 2

- Se disuelve 0,02 mol de ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro, la disolución se enfría a de -10 a -15°C y simultáneamente se gotean en la disolución 0,02 mol de trietilamina y 0,02 mol de cloruro de isobutiloxicarbonilo en 5 ml de tetrahidrofurano, en un tiempo de 5 minutos y bajo agitación. Después de agitar otros 5 minutos se añaden gota a gota a la mezcla de reacción 0,02 mol de la amina correspondiente, en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 5 horas y se deja reposar duran-

te la noche. El cloruro de trietilamonio precipitado se filtra y se lava con tetrahidrofurano. Las disoluciones en tetrahidrofurano se evaporan. El residuo se disuelve en 70 ml de acetato de etilo y se lava con 2,6 ml de agua y disolución de hidróxido sódico al 1% lavándose nuevamente con agua hasta la neutralidad. El acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico y se evapora al vacío. El residuo se cristaliza. Los datos de los compuestos obtenidos se hallarán en la Tabla I. - - - - -

10. Ejemplo 3

Se disuelven 7,7 g (0,02 mol) de ácido 2-benciloxi carbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinacético en 30 ml de cloroformo y la disolución se calienta con 2,83 g (0,024 mol) de cloruro de tionilo bajo reflujo durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se evapora al vacío y el cloruro de ácido residual se disuelve en 10 ml de benceno. - - - - -

20. Se disuelven 2,9 g (0,02 mol) de 2-aminoquinoxalina en 10 ml de benceno y simultáneamente se añade a la mezcla, gota a gota y a 0°C, la disolución de cloruro de 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1-isoquinolilacetilo, preparado como se ha descrito anteriormente, y 15 ml de hidróxido sódico 2N. Acabada la adición la mezcla se deja templar y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separación la capa bencénica se lava con hidróxido sódico

co 2N y agua. La disolución bencénica se seca y se evapora. Se obtienen 9,4 g de 2-(2-benciloxicarbonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolilacetamido-quinoxalina. P.f.: 166-167°C (a partir de etanol y éter). - - - - -

5.

Ejemplo 4

10.

Se calientan 10,12 g (0,02 mol) de acetato de p-nitrofenil-(2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolina) y 2,14 g (0,02 mol) de p-toluidina en 50 ml de tolueno bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y se lava con hidróxido sódico 1N y con agua. La disolución en tolueno se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. Se obtienen 9,2 g de N-tolil-(2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolil)acetamida. P.f.: 167-169°C (etanol). - - - - -

15.

Ejemplo 5

20.

Se disuelven 7,7 g (0,02 mol) de ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolínacético y 1,86 g (0,02 mol) de anilina en 80 ml de tetrahydrofurano y se añaden gota a gota, a 0°C y bajo agitación, 4,52 g (0,022 mol) de dicitclohexilcarbodiimida disueltos en 20 ml de tetrahydrofurano. Esta mezcla se agita a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. La dicitclohexilurea precipitada se filtra y se lava con tetrahydrofurano y el filtrado se evapora. Se obtienen 9,2 g de 2-ben

ciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolilacetanilida. P.f.: 104-106°C (benceno:éter). - - - -

Ejemplo 6

5. Se mezclan 7,7 g (0,02 mol) de ácido 2-benciloxi-carbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético y 2,9 g (0,02 mol) de 2-aminoquinoxalina y la mezcla se calienta a 170-180°C durante 3 horas en una suave corriente de nitrógeno. Al enfriar se obtienen 8,2 g de 2-(2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolilacetamido)-quinoxalina. P.f. 165-166°C (etanol:éter).  
10.

Ejemplo 7

15. Se disuelve 0,02 mol de 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida en una disolución de 4-5 eq. de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético glacial. Después de 30-50 minutos precipitan cristales a partir de la disolución y la disolución se solidifica. Después de añadir éter la precipitación de los cristales es total y el sólido se filtra y se lava con éter. Después de secar prosigue la recristalización. Los datos de  
20. los productos obtenidos se resumen en la Tabla II. - - - -

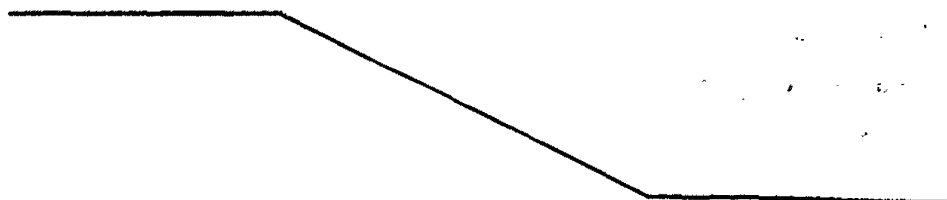


Tabla I

Constantes físicas y químicas de los compuestos de la fórmula I preparados según el Ejemplo 2

R <sup>2</sup>	P.f. crist. disolvente	Rendimiento	Análisis calculado/hallado		
			C	H	N
			R <sup>1</sup> = benciloxicarbonilo		
fenilo	P.f. 104-106°C benceno-éter	86	70,41	6,13	6,08
			69,9	6,05	6,17
p-tolilo	P.f. 168-169°C etanol	66	70,86	6,37	5,90
			70,81	6,41	6,16
4-fluo- fenilo	P.f. 142-144°C benceno-éter	72	67,77	6,69	5,86
			67,47	5,75	6,00
4-bromo- fenilo	P.f. 152-154°C etanol-éter	64	60,11	5,04	5,10
			59,86	5,00	5,09
4-metoxi fenilo	P.f. 145°C benceno-éter de petróleo	86	68,55	6,16	5,71
			68,87	6,55	5,85
3-cloro- 4-metil fenilo	P.f. 185-186°C benceno	82	69,30	6,02	5,58
			69,64	6,63	6,02
2,4-dibromo fenilo	P.f. 125-126°C benceno-éter	84	66,07	5,74	5,51
			66,40	6,01	5,74
4-acetil- fenilo	P.f. 168-169°C benceno	76	52,44	4,24	4,53
			52,55	4,46	4,41
3-piridilo	P.f. 113-115°C benceno-éter	89	61,66	5,90	9,11
			67,32	6,15	8,92
1,3-tiazol- 2-ilo	aceite	78	61,66	5,39	8,99
			62,02	5,56	8,75
2-quinoxa lilo	P.f. 166-167°C etanol-éter	70	67,91	5,50	10,93
			67,89	5,95	10,85

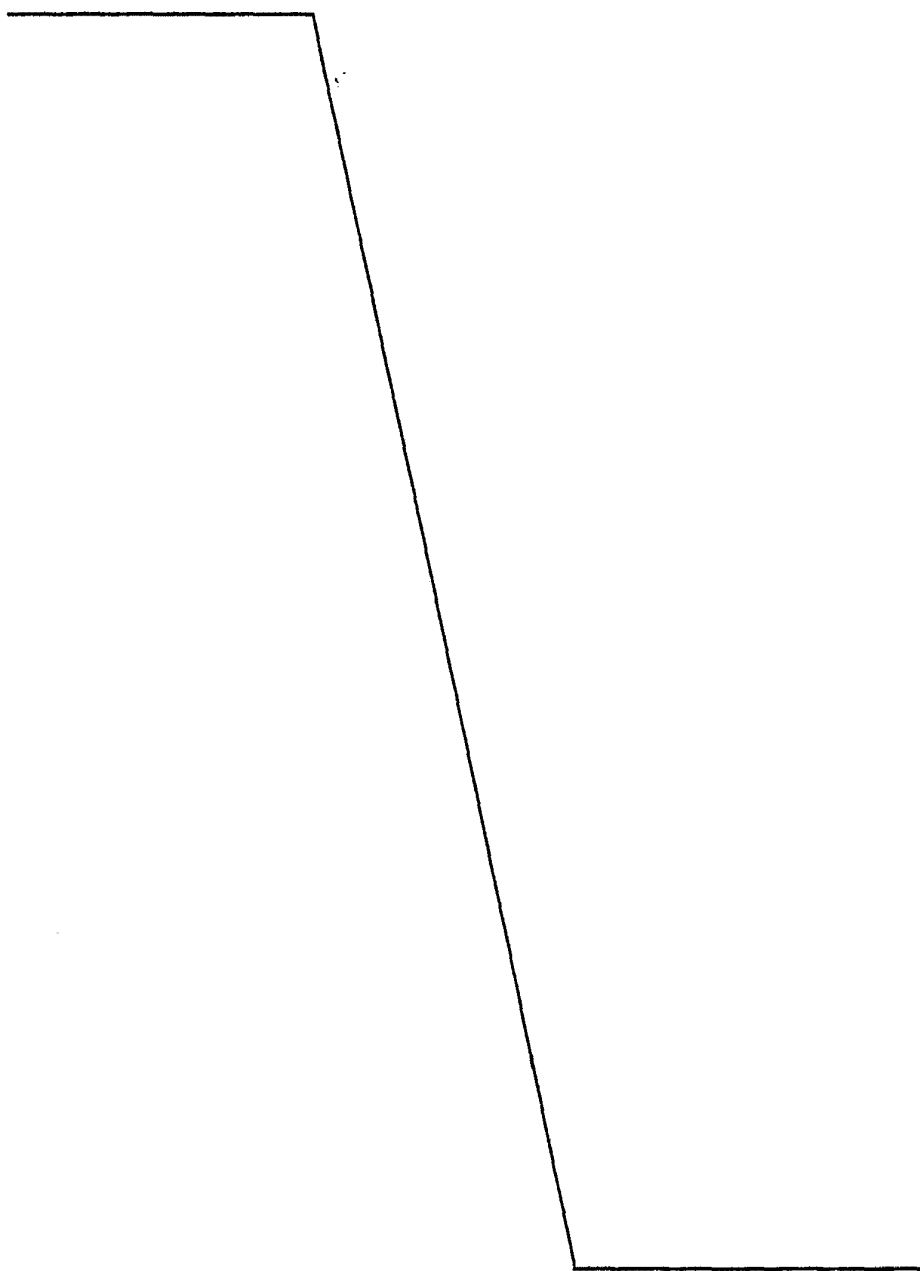
Tabla II

Constantes físicas y químicas de los compuestos de la fórmula I preparados según el Ejemplo 7

. R<sup>1</sup> = hidrógeno

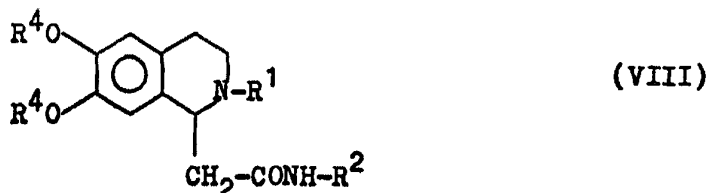
R <sup>2</sup>	P.f. crist. disolvente	Rendimiento	Análisis calculado/hallado			
			C	H	N	Br
fenilo	P.f. 232-233°C etanol-agua 3:2	74	56,02	5,69	6,88	
			55,92	5,67	6,49	
p-tolilo	P.f. 253-254°C etanol-agua 3:2	84	57,01	5,98		ion
			57,25	6,10		18,97 18,67
4-fluo- fenilo	P.f. 232-234°C etanol-agua 4:1	72	53,65	5,21	6,59	ion
			54,02	5,35	6,14	18,19 18,18
4-bromo- fenilo	P.f. 234-236°C etanol-agua 3:2	82	46,93	4,56		ion
			46,80	4,50		32,87 covalentes 32,90
4-metoxi fenilo	P.f. 238-239°C etanol-agua 2:3	90	54,92	5,76	6,40	
			55,12	5,69	6,63	
3-cloro- 4-metil fenilo	P.f. 224-225°C etanol-agua 4:1	94	52,70	5,31		ion
			53,01	5,48		17,53 17,40
2,4-dibromo fenilo	P.f. 207-208°C etanol-agua 9:1	95	40,38	3,75	4,96	ion
			40,79	3,93	4,91	14,13 14,57
4-acetil fenilo	P.f. 206-208°C etanol-agua 7:3	86	56,13	5,61	6,24	
			55,98	5,85	6,17	
3-piridilo	P.f. 224-226°C etanol-agua 9:1	88	42,61	4,96	8,28	31,51
			42,36	5,12	8,66	30,98
			con 1 mol de agua			
1,3-tiazol- 2-ilo	P.f. 238-140°C etanol-agua 1:1	72	46,39	4,87		ion
			46,53	5,03		19,29 19,12
2-quinox alilo	P.f. 192-194°C etanol-agua 7:3	84	52,83	5,28	11,74	16,76
			52,83	5,23	11,38	16,48

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen.

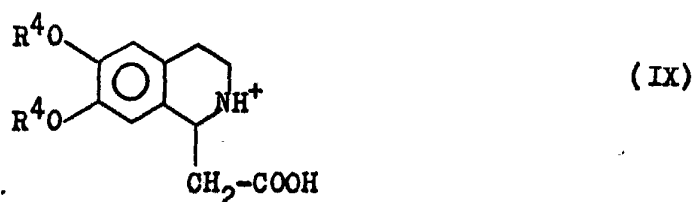


REIVINDICACIONES

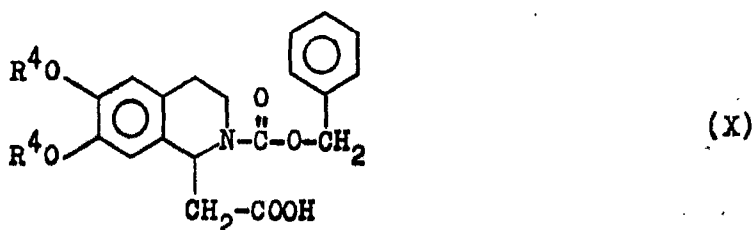
1.- Procedimiento de preparar derivados isoquinolinacetamida y, más particularmente, para la preparación de nuevos compuestos de la fórmula general - - - - -



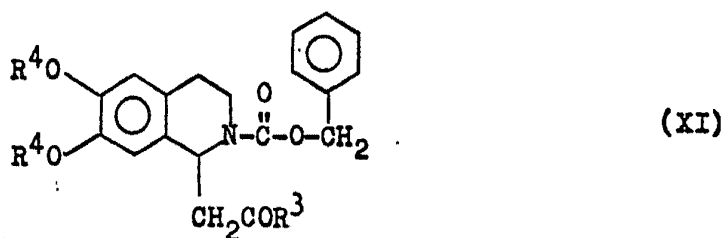
5. y de sus sales -en que R<sup>1</sup> es hidrógeno o benciloxycarbonilo, R<sup>2</sup> es arilo, arilo sustituido o heteroarilo y R<sup>4</sup> es metilo o etilo- caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido 6,7-dimetoxi- ó dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinacético de la fórmula general - - - - -



10. con haluro de benciloxycarbonilo y hacer reaccionar el ácido 2-benciloxycarbonil-6,7-dimetoxi- ó dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético obtenido, de la fórmula general - -



o un derivado reactivo de la fórmula general - - - - -

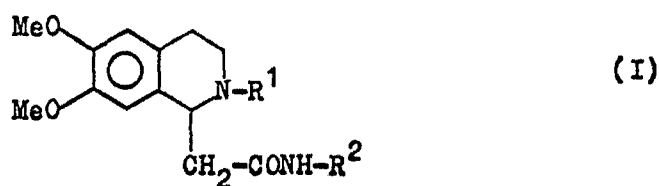


5. del mismo -en que  $R^3$  es un átomo o un grupo de átomos capaces de activar el grupo carboxilo, tal como halógeno, aciloxi, alquiloxi, ariloxi o ariloxi sustituido y  $R^4$  es como se ha definido anteriormente- con una amina de la fórmula general - - - - -

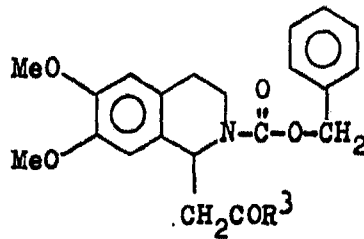


10. eliminándose, si se desea, el grupo benciloxycarbonilo y, si se desea, convirtiéndose el compuesto obtenido de la fórmula general VIII en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o liberarlo de su sal. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, particularmente para la preparación de derivados 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida y de sus sales de la fórmula general - - - - -

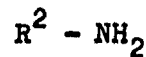


en que  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente- caracte-  
 rizado porque se modifica de modo que comprenda hacer reac-  
 cionar un ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquino-  
 linacético con haluro de benciloxicarbonilo y hacer reaccio-  
 5. nar el ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahi-  
 dro-1-isoquinolinacético o un derivado reactivo de la fórmu-  
 la general - - - - -



(IV)

del mismo -en que  $R^3$  es un átomo o un grupo de átomos que ac-  
 tivan a un grupo carboxi, tal como un átomo de halógeno, aci-  
 10. loxi, alquiloxi, ariloxi, ariloxi substituido- con una amina  
 de la fórmula general - - - - -



(V)

en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente- eliminándose,  
 si se desea, el grupo benciloxicarbonilo y, si se desea, con-  
 virtiéndose el compuesto obtenido de la fórmula general I en  
 15. una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o liberarlo de  
 su sal. - - - - -

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó  
 2, caracterizado porque comprende formar un anhídrido mixto

a partir de 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida con cloruro de isobutiloxicarbonilo y hacer reaccionar el compuesto obtenido con una amina de la fórmula general V -en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente. - - - - -

5.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende hacer reaccionar el cloruro de 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetilo con una amina de la fórmula general V -en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente. -

10.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende hacer reaccionar éster de ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético con una amina de la fórmula general V -en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente. -

15.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacético con una amina de la fórmula general V -en que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente- en presencia de dicitclohexilcarbodiimida. - - - - -

20.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende calentar ácido 2-benciloxicarbonil-6,7-dimetoxi- ó 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-iso

quinolinacético con una amina de la fórmula general V -en que R<sup>2</sup> es como se ha indicado anteriormente. - - - - -

5. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, para la eliminación del grupo benciloxicarbonilo, comprende hacer reaccionar el derivado benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinacetamida obtenido con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. - - - - -

10. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, para la eliminación del grupo benciloxicarbonilo, comprende hidrogenar catalíticamente el derivado 2-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinacetamida obtenido. - - - - -

15. 10.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR DERIVADOS ISOQUINOLINACETAMIDA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiseis páginas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 30 DICIEMBRE 1977  
P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.