

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	466.245	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
820/77	24 de enero de 1.977	SUIZA

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

(54) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOQUINOLINA.

(71) SOLICITANTE (S)
SANDOZ, AG.

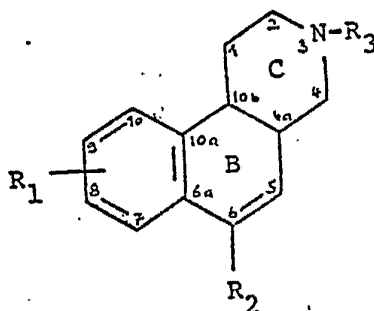
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastian

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35 o un grupo alquilo o alcoxi
5
conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 es hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o
un grupo fenilo monosustituído o disustituído por halógeno con número atómico de 9
10
a 35, alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

y R_3 es hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno o

alquinilo conteniendo de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo enlace múltiple no se encuentra adyacente al átomo de nitrógeno de la estructura de anillo tricíclica, un grupo cicloalquilalquilo conteniendo de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono que puede ser monosustituído o disustituído en el anillo fenílico por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcanoilalquilo conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono cuyo átomo de oxígeno está separado del átomo de nitrógeno de la estructura de anillo tricíclica por a lo menos 2 átomos de carbono,

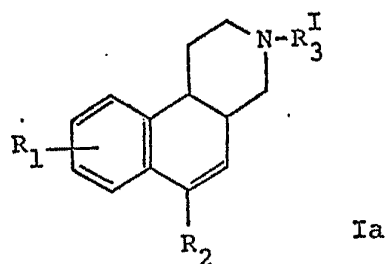
y sus sales de adición de ácido.

20 Cuando los compuestos de fórmula I contienen grupos alquilo o alcoxi previamente definidos, entonces éstos contienen preferentemente uno o dos átomos de carbono y significan especialmente metilo o metoxi. Cuan-

do un substituyente significa el halógeno previamente definido, entonces éste preferentemente es cloro.

En los compuestos de fórmula I el substituyente R_1 significa preferentemente hidrógeno. Otro substituyente R_1 se encuentra preferentemente en la posición 8 de la estructura de anillo. El substituyente R_2 significa preferentemente hidrógeno, metilo o fenilo. R_3 significa preferentemente metilo. Los grupos alquénilo o alquinilo representados por el símbolo R_3 y definidos previamente, contienen preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono. Un grupo fenilalquilo R_3 previamente definido significa preferentemente un grupo fenetilo que puede estar substituído. Cuando R_3 significa un grupo alcanoilalquilo, entonces éste preferentemente contiene un radical acetilo y significa particularmente acetoni-
lo.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque
a) se producen compuestos de fórmula Ia,

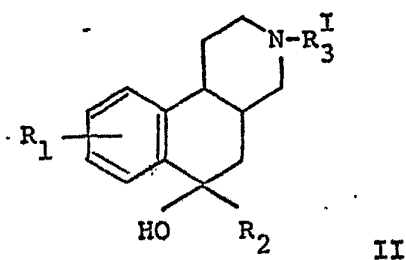


en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y

R_3^I es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, cuyo enlace múltiple no se encuentra adyacente al átomo de nitrógeno de la estructura de anillo tricíclica, un grupo cicloalquilalquilo de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono que puede estar monosustituido o disustituido en el anillo fenílico por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

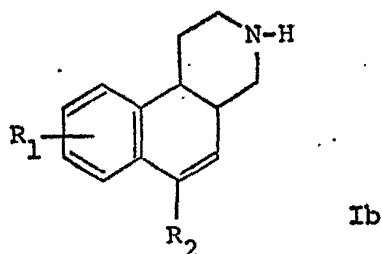
o cuando R_2 es hidrógeno, también puede significar hidrógeno;

mediante separación de agua de compuestos de fórmula II,



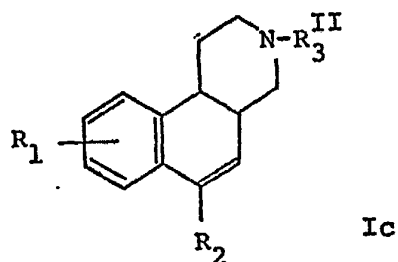
5 en donde R_1 , R_2 y R_3^I tienen los significados previamente indicados, o

b) se producen compuestos de fórmula Ib,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

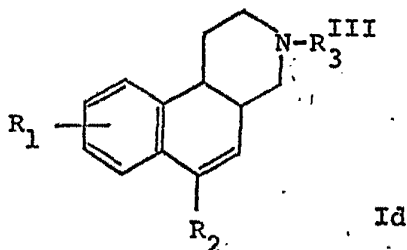
10 mediante escisión del grupo R_3^{II} de compuestos de fórmula Ic,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y

R_3^{II} es metilo o bencilo, o

c) se producen compuestos de fórmula Id,



5 en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados,

y R_3^{III} tiene el significado de R_3 antes definido, con la excepción de hidrógeno,

mediante la introducción del grupo R_3^{III} en compues-

10 tos de fórmula Ib,

y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula

I resultantes en sus sales de adición de ácido.

La separación de agua de los compuestos de fórmula II de acuerdo con la variante a) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante la acción de agentes separadores de agua, adecuados, sobre los compuestos de fórmula II, añadiendo facultativamente un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Como agentes separadores de agua pueden usarse, por ejemplo, ácidos fuertes o también anhídridos de ácido o halogenuros de ácido.

Cuando R_3^I en los compuestos de fórmula II significa un grupo alquenoilo, entonces la reacción se efectúa preferentemente en presencia de halogenuros de ácido.

La escisión del grupo R_3^{II} de los compuestos de fórmula Ic de acuerdo con la variante b) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, preferentemente mediante reacción de los compuestos de fórmula Ic con un éster de ácido clorofórmico y conversión de los uretanos resultantes mediante hidrólisis ácida o alcalina en compuestos de fórmula Ib.

La introducción del grupo R_3^{III} en compues-

tos de fórmula Ib de acuerdo con la variante c) del procedimiento puede efectuarse en forma de por sí conocida para la alquilación de aminas secundarias, por ejemplo, mediante reacción con compuestos de fórmula III,



5 en donde R_3^{III} tiene el significado previamente indicado, y X es el radical ácido de un éster reactivo.

Es preferible usar compuestos de fórmula III, en donde X es halógeno o un radical de ácido sulfónico orgánico.

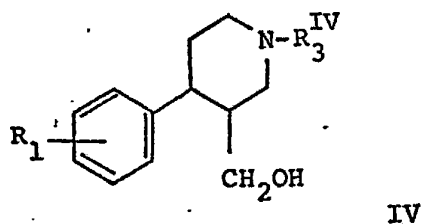
10 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden convertirse en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico o con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

15 Los compuestos de fórmula I poseen dos átomos de carbono asimétricos en las posiciones 4a y 10b de su estructura de anillo tricíclica. Por lo tanto, 20 son posibles dos grupos de isómeros, a saber compuestos

en donde los anillos B y C están unidos por un enlace
 cis, y compuestos en donde los anillos B y C están uni-
 dos por un enlace trans. Con el procedimiento de la in-
 vención no se altera el enlace de los anillos en la
 5 estructura de anillo tricíclica de los compuestos de par-
 tida.

Los productos de partida pueden ser obteni-
 dos como sigue:

a') los compuestos de fórmula II pueden ser producidos
 10 de acuerdo con métodos de por sí conocidos a par-
 tir de compuestos de fórmula IV,



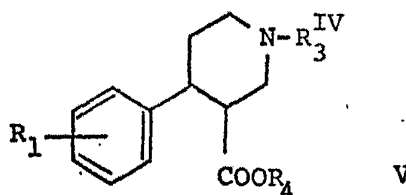
en donde R_1 tiene el significado previamente indi-
 cado,

y R_3^{IV} significa alquilo inferior.

15 Para la producción de compuestos de fórmula II, en
 donde R_2 tiene el significado previamente indicado,
 con la excepción de hidrógeno, se procede, por

ejemplo, en forma análoga a la descrita en el ejemplo la) a le), pudiéndose reemplazar en forma de por sí conocida el grupo metilo por otro grupo. R_3^I después de la ciclización, si se desea. Para la producción de compuestos de fórmula II, en donde R_2 es hidrógeno, se procede, por ejemplo, en forma análoga a la descrita en el ejemplo la) a ld) y luego tal como se describe en el ejemplo 15 (producción del material de partida).

10 b') los compuestos de fórmula IV pueden ser obtenidos, por ejemplo, mediante reducción de compuestos de fórmula V,



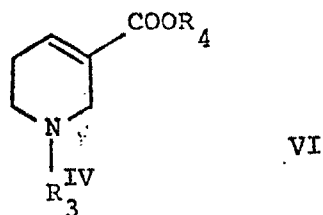
en donde R_1 y R_3^{IV} tienen los significados previamente indicados,

15 y R_4 significa alquilo inferior.

La reducción puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo con hidruros de metal complejos, tales como por ejemplo hidruro de litio y

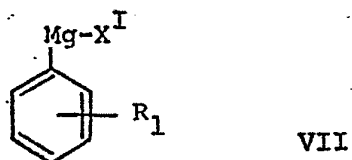
aluminio.

c') los compuestos de fórmula V pueden ser obtenidos, por ejemplo, mediante reacción de compuestos de fórmula VI,



5 en donde R_3^{IV} y R_4 tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de Grignard de fórmula VII,



en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,

10 y X^I es cloro, bromo o yodo.

La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. 22, 261 (1957).

En cuanto no se describa particularmente la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en forma análoga a la descrita en la presente Memoria o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido, farmacológicamente tolerables, no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos. Los compuestos exhiben particularmente propiedades anti-agresivas.

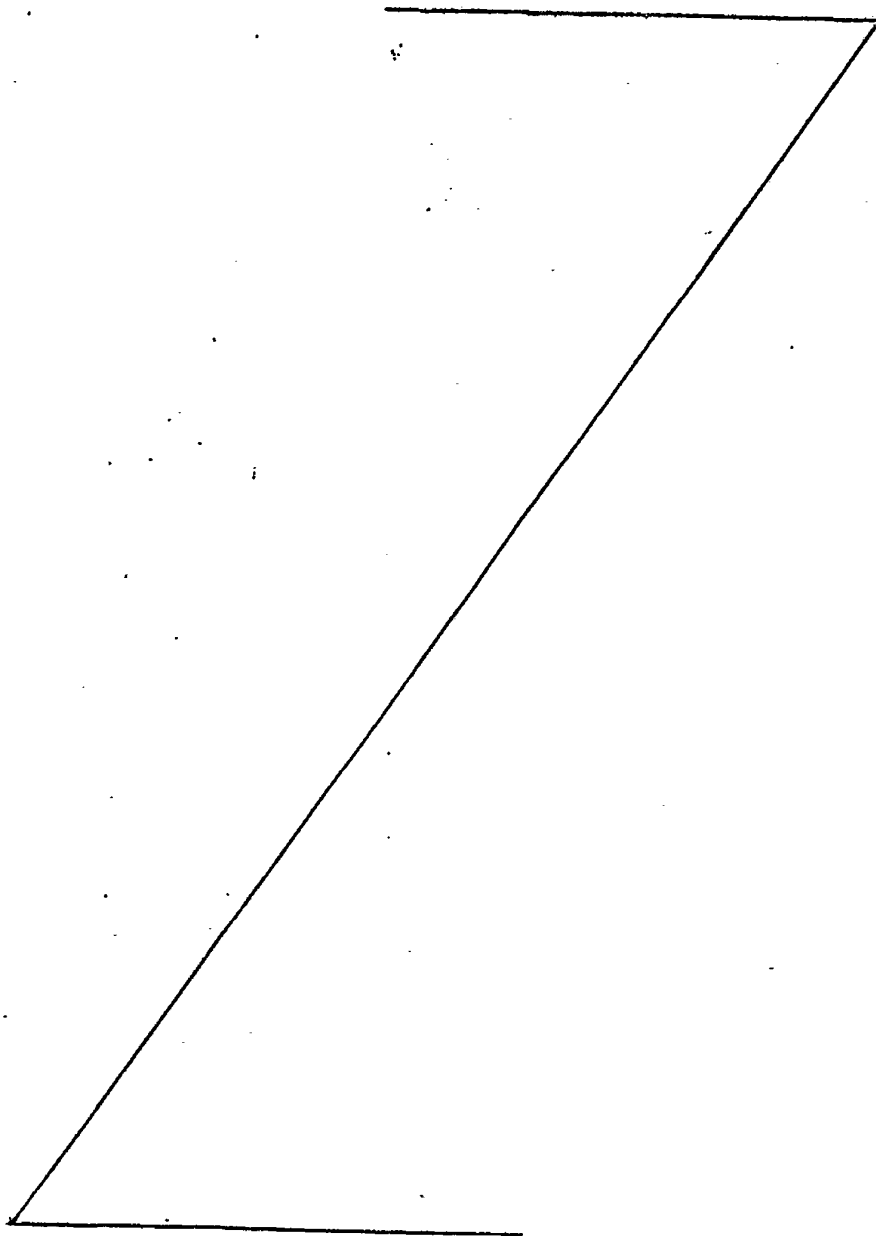
Debido a sus propiedades inhibitoras de la agresión, los compuestos pueden ser empleados para el tratamiento de condiciones de excitación agresiva, por ejemplo para la depresión del comportamiento agresivo de psicópatas.

Los compuestos, a dosis altas, también poseen propiedades deprimentes centrales y, por lo tanto, pueden ser usados en psiquiatría para el tratamiento de condiciones de excitación.

Los compuestos de fórmula I o sus sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables, pueden

ser usados como medicamentos por sí mismos o en forma de preparación medicinal adecuada con adyuvantes farmacológicamente inertes.

En los ejemplos no limitativos siguientes
5 todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.



EJEMPLO 1: trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3,6-dimetil-
benz[f]isoquinolina
[procedimiento a)]

Una mezcla de 14,6 g de trans-1,2,3,4,4a,
5 5,6,10b-octahidro-3,6-dimetilbenz[f]isoquinolin-6-ol
en 20 cc de isopropanol y 30 cc de solución de cloruro
de hidrógeno en isopropanol 5 normal se calienta hasta
ebullición bajo nitrógeno durante 30 minutos. La sus-
pensión resultante se enfría hasta 10° y el clorhidrato
10 del compuesto del título que cristaliza, se separa me-
diante filtración, se lava con éter y se recristaliza a
partir de etanol/isopropanol. P.F.: descomposición a
partir de 302-303°.

El material de partida puede ser producido
15 como sigue:

a) Se añade lentamente, por gotas, una solución de
39 g de cloruro de tionilo en 300 cc de cloroformo
anhidro a una solución de 82 g de 1-metil-4-fenil-
20 piperidin-3-il-metanol en 1500 cc de cloroformo an-
hidro a 0-5°. La mezcla de la reacción se agita lue-
go durante una hora a temperatura ambiente, durante
una hora a 40° y finalmente durante 3 horas a la tem-
peratura de ebullición, se evapora hasta sequedad y
se tritura con bastante éter. El clorhidrato de

3-clorometil-1-metil-4-fenilpiperidina, sólido, se filtra con succión y se seca en un vacío. P.F.:203-211°.

- 5 b) El producto obtenido en la sección precedente, se convierte con solución de sosa cáustica en la base, la cual se extrae con cloruro de metileno. Después de secar sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se evapora hasta sequedad. 51 g del residuo de la evaporación y 13,4 g de cianuro de sodio se suspenden en 40 cc de dimetilformamida y se calienta hasta 10 ebullición, con fuerte agitación, durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con 200 cc de agua, se extrae con cloroformo, y la fase de cloroformo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se 15 concentra. El 1-metil-4-fenilpiperidin-3-il-acetonitrilo (P.F. de la sal naftaleno-1,5-disulfónica: 292-296° con descomposición) obtenido en forma de aceite viscoso, se usa para la reacción siguiente sin purificación especial.
- 20 c) Una solución de 85 g del producto obtenido en la sección precedente en 150 cc de etanol absoluto se satura a 10° con cloruro de hidrógeno. La solu-

- ción de la reacción oscura se agita luego a la temperatura de ebullición durante 24 horas, se concentra fuertemente, se le añade 200 cc de benceno anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo de la evaporación se recoge en 290 cc de etanol absoluto, se le añade 7,2 cc de agua y se calienta hasta ebullición durante 2 horas. Después de concentrar mediante evaporación, el residuo se disuelve en cloroformo, se le añade agua y se alcaliniza con bicarbonato de sodio. Después de separar la solución de cloroformo, la solución acuosa se extrae nuevamente con cloroformo, los extractos se lavan con bicarbonato de sodio al 10% y con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. El residuo se destila en un alto vacío, con lo cual destila el éster etílico del ácido 1-metil-4-fenil-piperidin-3-il-acético a 118-123°/0,08 mm de Hg. n_D^{20} : 1,5220.
- d) Una solución de 16,8 g de éster etílico del ácido 1-metil-4-fenil-piperidin-3-il-acético en 10 cc de xileno anhidro se añade, por gotas, en el transcurso de 15 minutos, a una mezcla previamente calentada hasta 90° de 85 g de ácido polifosfórico y 25 cc de

xileno anhidro, con fuerte agitación, la mezcla de la reacción se sigue agitando a 120-125° durante otras 2 horas, se enfría hasta aprox. 80° y se vierte sobre 300 cc de agua. La solución acuosa así
5 obtenida se lava con éter, se alcaliniza con solución de sosa cáustica al 20% y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra mediante evaporación, el residuo se
10 disuelve en una mezcla de cloruro de metileno/metanol (9:1), se filtra a través de óxido de aluminio y se evapora hasta sequedad. La 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3-metilbenz[flisoquinolin-6(5H)-ona (mezcla de isómeros) obtenida como aceite, destila a 106-111°/
15 0,08-0,1 mm de Hg.




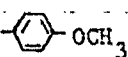

Separación de los isómeros: La forma trans cristaliza de la mezcla de isómeros a partir de éter/éter de petróleo. P.F. 84-85° (éter/éter de petróleo).

(Clorhidrato, P.F.: 300-302° descomp., de metanol).

20 La forma cis se aísla de los licores madre en forma del hidrogenfumarato. P.F.: 175-177°, sinterización a 172° (de etanol/éter).

e) Una solución de 20,0 g de trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3-metilbenz[f]isoquinolin-6(5H)-ona en 400 cc de benceno anhidro se añade por gotas, a temperatura ambiente y en el transcurso de 45 minutos, a una solución de 115 cc de metilo-litio 2 molar en éter y 400 cc de éter anhidro, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se sigue agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre un litro de solución de cloruro de amonio al 20%, la fase orgánica se separa y la solución acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las diversas soluciones orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran juntamente mediante evaporación. El trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-3,6-dimetilbenz[f]isoquinolin-6-ol resultante se recristaliza de benceno/hexano. Sinterización a 130°, P.F.: 148-153°.

Los compuestos de fórmula Ia siguientes también pueden ser obtenidos en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1 mediante separación de agua a partir de los compuestos de fórmula II correspondientes:

Ej. No.	Serie	R ₁	R ₂	R ₃ ^I	Forma de sal	P.F.
2	cis	H	-CH ₃	-CH ₃	Clorhidrato	262-265°
3	trans	8-CH ₃	"	"	"	277-278°
4	"	H	"	-C ₂ H ₅	"	278-280°
5	"	H	"	-CH(CH ₃) ₂	"	mas de 300° (descomp.)
6	"	H	"	(CH ₂) ₂ - 	"	264-265°
7	"	8-CH ₃	"	"	"	276-278°
8	"	H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	"	247-248°
9	"	8-Cl	-CH ₃	"	"	295-296°
10	"	H		"	"	276-278°
11	cis	H	"	"	"	236-238°
12	trans	H		"	Hidrógen- maleato	162-164°
13	trans	H		-CH ₃	Clorhidrato	275-277°
14	"	8-Cl		"	"	desde 295° (descomp.)

5

10

EJEMPLO 15: trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3-metil-
benz[f]isoquinolina

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de
5 10,0 g de trans-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-3-metil-
benz[f]isoquinolin-6-ol en 25 cc de isopropanol y 30 cc
de solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol
5 normal después de hervir durante 2 horas; el compuesto se aísla como clorhidrato. P.F.: descomposición
10 a partir de 285°.




El material de partida puede ser producido como sigue:

Una solución de 15,0 g de trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3-metilbenz[f]isoquinolin-6(5H)-ona en
15 300 cc de éter anhidro se añade, por gotas, en el transcurso de 30 minutos, a una suspensión de 12,0 g de hidruro de litio y aluminio en 800 cc de éter anhidro a 0-5°. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora, se le añade 100 cc de
20 agua, por gotas a 0-5° y la parte insoluble se separa mediante filtración y se lava varias veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se separa del filtrado,

se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo sólido se recristaliza de éter/éter de petróleo. P.F.: 118-120°.

5 Los compuestos de fórmula Ia siguientes también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 15:

10

Ej. No.	Serie	R ₁	R ₂	R ₃ ^I	Forma de sal	P.F.
16	cis	H	H	-CH ₃	Clorhidrato	225-226°
17	trans	8-Cl	H	-CH ₃	"	mas de 265° (descorp.)
18	"	8-CH ₃	H	-CH ₃	"	224-225°
19	"	H	H	-CH ₂ - 	"	252-253°
20	"	H	H	Cl -  -(CH ₂) ₂ - 	"	240-241°

15

EJEMPLO 21: trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-metil-
benz[f]isoquinolina
[procedimiento b)]

20

Una solución de 12,2 g de éster etílico del ácido clorofórmico en 50 cc de benceno se añade, por gotas, a temperatura ambiente y en el transcurso de una hora, a una solución de 7,0 g de trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3,6-dimetilbenz[f]isoquinolina en

70 cc de benceno anhidro. La mezcla de la reacción se agita luego durante una hora a temperatura ambiente y durante 3 horas a la temperatura de ebullición, se enfría nuevamente hasta temperatura ambiente y se lava con agua, con ácido clorhídrico 1 normal y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. La trans-3-etoxicarbonil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-metilbenz[f]isoquinolina, bruta, resultante se recoge en 34 cc de butanol n., se le añade 4,5 g de hidróxido de potasio y se agita a 100° durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se diluye con 300 cc de benceno, se lava con agua hasta neutralidad y se extrae con ácido tartárico 2 normal. El extracto de ácido tartárico se alcaliniza con solución de sosa cáustica y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El compuesto del título, obtenido en forma de residuo aceitoso, se recoge en etanol y se convierte en el hidrogenmaleato. P.F.: 169-170° (de etanol/éter).

EJEMPLO 22:

trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metil-
benz[f]isoquinolina también puede producirse en forma
análoga a la descrita en el ejemplo 21. P.F. del
5 clorhidrato: mas de 310° (descomposición).

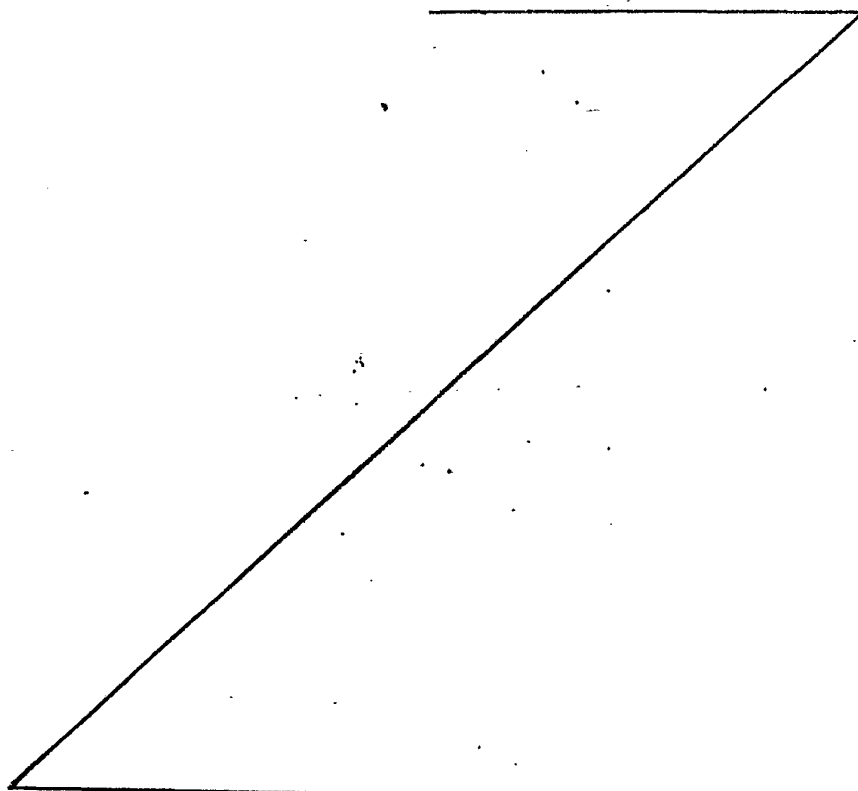
EJEMPLO 23: trans-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-3-isopropil-
6-metilbenz[f]isoquinolina
[procedimiento c)]

Una mezcla de 7,0 g de trans-1,2,3,4,4a,10b-
10 hexahidro-6-metilbenz[f]isoquinolina y 8,0 g de carbo-
nato de sodio anhidro en 70 cc de dimetilformamida se
calienta hasta 50°. A esta temperatura se añade lenta-
mente, por gotas, una solución de 6,5 g de bromuro de
isopropilo en 20 cc de dimetilformamida, la mezcla de
15 la reacción se agita a la misma temperatura durante
6 horas, se enfría hasta 20° y se vierte sobre 300 cc
de agua y 200 cc de cloroformo. La solución orgánica
se separa, la fase acuosa se extrae nuevamente con
cloroformo. Las soluciones orgánicas combinadas se
20 lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se
concentran mediante evaporación. El compuesto del
título se aísla como clorhidrato a partir de metanol/
etanol. P.F.: descomposición a mas de 300°.

Los compuestos de fórmula Id siguientes también pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 23 mediante alquilación de los compuestos de fórmula Ib correspondientes:

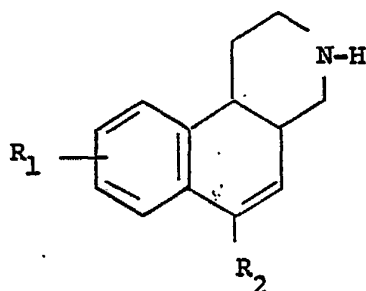
Ej. No.	Serie	R ₁	R ₂	R ₃ ^{III}	Forma de sal	P.F.
24	trans	H	-CH ₃	-CH ₂ C≡CH	Clorhidrato	242-243°
25	"	H	-CH ₃	-CH ₂ COCH ₃	"	215-216°

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 preparar derivados de isoquinolina, de fórmula I

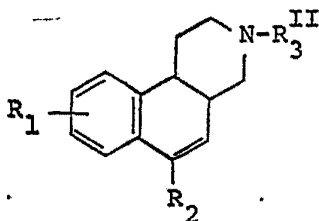


Ib

5 en donde R_1 es hidrógeno, halógeno con número atómico de 9 a 35 o un grupo alquilo o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, y R_2 es hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituido o disustituido por halógeno con número atómico de 9 a 35, alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende escindir el grupo R_3^{II} de los compuestos de fórmula

10

Ic



Ic

15 en donde R_1 y R_2 tienen los significados previamente indicados, y R_3^{II} es metilo o bencilo, preferentemente por reacción de los compuestos de fórmula Ic con un éster de ácido clorofórmico y conversión mediante hidrólisis ácida o alcalina

de los uretanos resultantes; y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula Ib resultantes en sus sales de adición de ácido.

5

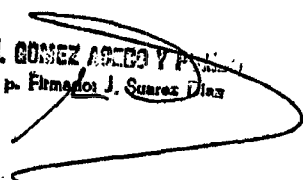
2.- Procedimiento para preparar derivados de isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 NOV. 1978

SANDOZ A.G.

J. M. GOMEZ AGUDO Y P. DIAZ
p. p. Firmados J. Suarez Diaz



per