

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 476.889	12 A1
13	14 FECHA DE PRESENTACION 16 ENE. 1979	

PATENTE DE INVENCION

16 PRIORIDADES: 17 NUMERO	18 FECHA	19 PAIS
8631/76	6 de julio de 1.976	SUIZA
8632/76	6 de julio de 1.976	SUIZA

20 FECHA DE PUBLICIDAD	21 CLASIFICACION INTERNACIONAL C08D	22 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 460.371
------------------------	--	---

23 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA ISOQUINOLEINA.

24 SOLICITANTE (ES)
SANDOZ, A.G.

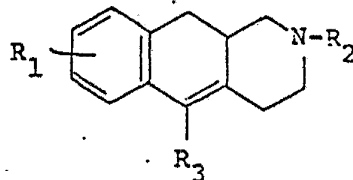
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza

25 INVENTOR (ES)
Dr. Jean-Michel Bastian

26 TITULAR (ES)

27 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I,



5 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro o de bromo, o un grupo alquilo o alcoxi que contienen, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono,

10 R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o alquinilo que contienen, cada uno, de 3 a 6 átomos de carbono y cuyo enlace múltiple no se halla en posición α con relación al átomo de nitrógeno al cual este grupo está unido; un grupo hidroxialquilo que

15 contiene de 2 a 5 átomos de carbono y cuyo grupo hidroxilo no está situado sobre el átomo de carbono en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al cual este grupo está unido; un grupo alquilcarbonilalquilo que con-

20 tiene de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono y cuyo núcleo bencénico está eventualmente monosustituido por un átomo de flúor, de cloro o de bromo, o bien por un grupo alqui-

25 lo o alcoxi que contienen, cada uno, de 1 a 4

átomos de carbono, y

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo tienilo o un grupo fenilo que lleva eventualmente uno o dos sustituyentes seleccionados entre los átomos de flúor, de cloro y de bromo y los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio que contienen, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono,

5

10 y las sales que estos compuestos forman con ácidos minerales u orgánicos.

Salvo indicaciones contrarias, los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio eventualmente presentes en la molécula contienen de preferencia 1 o 2 átomos de carbono, en particular un solo átomo de carbono tratándose en especial de metilo, metoxi o metiltio. Cuando un sustituyente significa un átomo de halógeno, se trata de preferencia de un átomo de cloro.

15

El sustituyente R_1 representa de preferencia un átomo de hidrógeno. Cuando R_1 tiene una significación diferente de hidrógeno, tal R_1 se halla de preferencia en la posición 7 u 8 del ciclo de la benzo[g]isoquinoleína.

20

El sustituyente R_2 representa de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, en particular un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o isopropilo. Cuando R_2 representa un grupo alqueno o alquino, éste contiene de preferencia 3 o 4 átomos de carbono. Cuando R_2 representa un grupo hidroxialquilo, éste contiene de preferencia 2 o 3 átomos de carbono. Cuando R_2 representa un grupo alquilcarbonilalquilo, éste contiene de preferencia un resto acetilo y significa en particular el grupo acetono. Cuando R_2 representa un grupo fenilalquilo eventualmente substituido, se trata de preferencia de un grupo bencilo eventualmente substituido por un halógeno, en particular por un átomo de cloro.

25

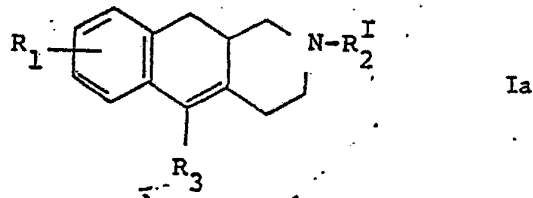
30

El sustituyente R_3 representa de preferencia un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo fenilo, de preferencia

sin substituir.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se preparan los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido tal como sigue:

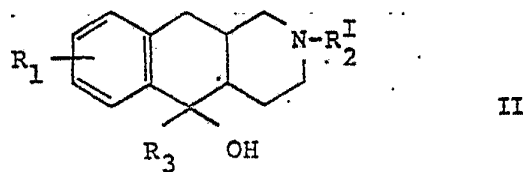
5 a) Para preparar los compuestos de fórmula Ia,



10 en la que R_1 y R_3 tienen las significaciones indicadas más arriba y R_2^I representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenoilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y cuyo enlace doble no se halla en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al cual este grupo está unido; o un grupo fenilalquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono y cuyo núcleo bencénico está eventualmente monosustituido por un átomo de flúor, de cloro o de bromo, o por un grupo alquilo o alcoxi que contienen, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono, siendo que R_2^I puede representar un átomo de hidrógeno únicamente cuando R_3 significa hidrógeno,

15 se elimina una molécula de agua a partir de los compuestos de fórmula II,

20

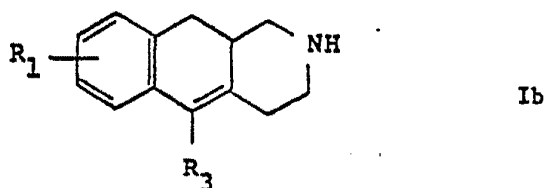


en la que R_1 , R_2^I y R_3 tienen las significaciones indicadas más arriba,

La deshidratación de los compuestos de fórmula II puede efectuarse según métodos habitualmente utilizados para la eliminación de una molécula de agua a partir de compuestos de este tipo, por ejemplo mediante agentes de deshidratación apropiados, eventualmente en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol inferior.

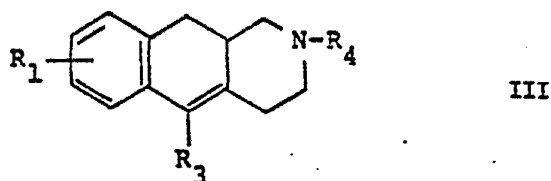
5

b) Para preparar los compuestos de fórmula Ib,



en la que R_1 y R_3 tienen las significaciones indicadas más arriba,

se elimina el grupo R_4 de compuestos de fórmula III,



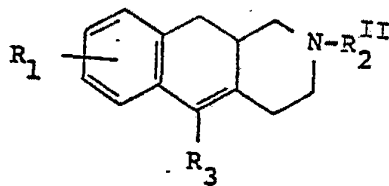
10

en la que R_1 y R_3 tienen las significaciones arriba indicadas y R_4 representa un grupo susceptible de ser eliminado por solvólisis.

Se puede efectuar la reacción de acuerdo con los métodos conocidos para eliminar solvolíticamente, en particular por hidrólisis, el grupo protector de una amina heterocíclica, por ejemplo mediante los métodos habitualmente utilizados para la escisión de un uretano.

15

c) Para preparar los compuestos de fórmula Ic,

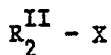


Ic

en la que R_1 y R_3 tienen las significaciones indicadas más arriba y R_2^{II} tiene la misma significación que R_2 , pero no puede representar un átomo de hidrógeno, se alquilan los compuestos de fórmula Ib.

5 La alquilación de los compuestos de fórmula Ib o introducción en estos compuestos del sustituyente R_2^{II} , puede efectuarse de acuerdo con los métodos habitualmente utilizados para alquilar aminas secundarias. Así, por ejemplo, se hacen reaccionar según métodos conocidos los compuestos de fórmula Ib con compuestos

10 de fórmula IV,



IV

en la que R_2^{II} tiene la significación indicada anteriormente y X representa el resto ácido de un éster reactivo, de preferencia un átomo de halógeno o el resto de un ácido sulfónico orgánico.

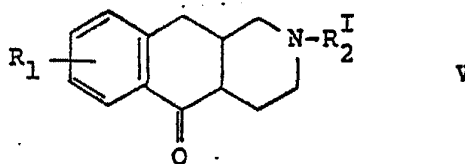
15 Para introducir en los compuestos de fórmula Ib un grupo alcancilalquilo cuyo grupo carbonilo está separado del átomo de nitrógeno por dos átomos de carbono, se puede efectuar, asimismo, la alquilación mediante los compuestos carbonilados insaturados en α, β correspondientes, según métodos conocidos. Sin embargo,

20 para introducir un grupo hidroxialquilo cuyo grupo hidroxil está separado del átomo de nitrógeno por dos átomos de carbono, se puede operar también mediante reacción de los compuestos de fórmula Ib con los compuestos epoxidados correspondientes.

Los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden aislarse a continuación y purificarse en forma de bases libres o en forma de sales de adición de ácidos, según métodos habituales. Si se desea, se pueden transformar las bases libres en sales mediante reacción con ácidos minerales u orgánicos apropiados, tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico, fumárico, maléico, o malónico; a partir de las sales, se pueden liberar las bases de acuerdo con métodos conocidos.

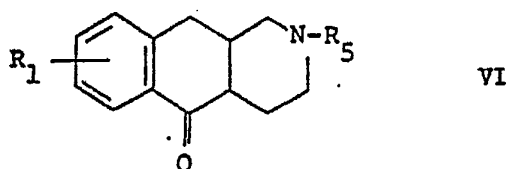
Los compuestos de fórmula II, utilizados como productos de partida en el apartado a), pueden prepararse tal como sigue:

Se obtienen los compuestos de fórmula II, en los que R_3 tiene una significación diferente de hidrógeno, mediante reacción de los compuestos de fórmula V,



en la que R_1 y R_2^I tienen las significaciones arriba indicadas, con los reactivos de Grignard correspondientes según métodos conocidos.

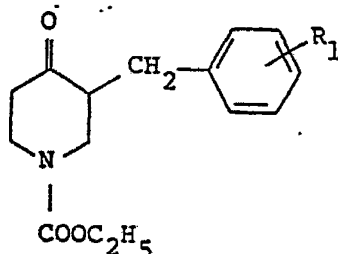
Para preparar los compuestos de fórmula II, en los que R_3 significa hidrógeno, se reduce en grupo hidroxilo, según métodos usuales, el grupo oxo de los compuestos de fórmula VI,



en la que R_1 tiene la significación arriba indicada y R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcóxicarbonilo o

un grupo alquilo, alquenoilo o fenilalquilo tales como los definidos para R_2^I , y, en caso dado, se elimina a continuación el grupo alcoxycarbonilo.

5 Los compuestos de las fórmulas V y VI pueden obtenerse de acuerdo con métodos usuales a partir de los compuestos de fórmula VII,



VII

10 en la que R_1 tiene la significación indicada más arriba, por ejemplo según se describe más adelante en el Ejemplo 1, apartados a) a h).

15 Para preparar los compuestos de fórmula III utilizados como productos de partida en el apartado b), se transforma en los compuestos de fórmula I, en la que R_2 significa el grupo metilo, según métodos conocidos; dicho grupo metilo en un resto R_4 susceptible se ser eliminado por solvólisis. Así, por ejemplo, se hacen reaccionar los compuestos de fórmula I antes mencionados con un derivado halogenado del resto R_4 a introducir, por ejemplo un cloroformiato o el bromuro de cianurilo. Los compuestos de fórmula III, en los que R_3 significa hidrógeno y R_4 significa un grupo alcoxycarbonilo, pueden prepararse asimismo mediante eliminación de una molécula de agua a partir de los compuestos 5-hidroxi correspondientes, procediendo según descrito en el apartado a).

25 En cuanto no se describa la producción de los productos de partida, éstos son conocidos o pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos o según métodos análogos a los descritos en

la presente Memoria, a partir de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido tolerables desde el punto de vista farmacológico, se caracterizan por múltiples propiedades farmacodinámicas y, por lo tanto, están indicados para utilizarse como medicamentos. Los compuestos son particularmente apropiados como antidepresivos.

Además, los compuestos de fórmula I poseen en particular propiedades analgésicas. Debido a su efecto analgésico, los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de dolores de orígenes diversos.

En adición, los compuestos de fórmula I, en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, se caracterizan por efectos antiagresivos. Debido a estas propiedades inhibitorias de la agresión, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de condiciones de agitación agresivas, por ejemplo para apaciguar el comportamiento agresivo de psicópatas y de pacientes mentalmente débiles.

Los compuestos de fórmula I, en los que R_3 representa un grupo fenilo eventualmente substituido o un grupo tienilo, ejercen, además, una acción inhibitoria sobre la agregación de las plaquetas sanguíneas. Gracias a esta propiedad, los citados compuestos pueden utilizarse en la terapéutica para el tratamiento profiláctico y curativo de afecciones en las cuales las complicaciones trombo-embólicas juegan un papel particularmente importante.

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables pueden utilizarse como medicamentos en asociación con los adyuvantes farmacéuticos usuales en preparaciones galénicas, como por ejemplo: tabletas, cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden ser producidas de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

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

EJEMPLO 1: 1,2,3,4,10,10a-hexahidro-2-isopropil-5-fenilbenzo-
[g]isoquinoleina

Se disuelven 5,9 g de trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-2-isopropil-5-fenil-10H-benzo[g]isoquinolein-5-ol bruto en 180 cc de isopropanol y 36 cc de una solución 7 N de ácido clorhídrico isopropanólico. Se calienta la solución durante 2 horas a ebullición y luego se la evapora. Al residuo de la evaporación se le añade agua, luego se alcaliniza con una solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan, obteniéndose así el compuesto indicado en el título el cual se transforma en el fumarato en isopropanol; el fumarato tiene un punto de fusión de 199-200°.

Para preparar el compuesto de partida, se procede tal como sigue:

a) A 47,5 g de 3-bencil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de etilo se añaden 15,6 g de acetona-cianhidrina y, después de la adición de una punta de espátula de carbonato de potasio, se humedece con metanol y se agita la mezcla de la reacción durante 5 a 8 horas a temperatura ambiente. Después de dejar reposar la mezcla de la reacción durante 5 a 10 horas a temperatura ambiente, a la mezcla pastosa obtenida se le añaden 20 cc de éter dietílico y 20 cc de éter de petróleo; el producto sólido se filtra con succión, se lava y se seca a 50°. El 3-bencil-4-ciano-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de etilo obtenido de este modo funde a 120-121° después de recristalización en una mezcla de éter/éter de petróleo.

b) A una solución de 16,0 g del producto arriba obtenido en 20 cc de piridina anhidra y 14 cc de benceno anhidro, se le añaden, por gotas, a 5°, 6,5 cc de cloruro de tionilo. Se deja reposar la mezcla de la reacción durante 5 horas a 0 - 5° y luego durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se la vierte sobre 100 cc de agua helada; se separa la fase orgánica, se la lava con agua hasta que quede neutra, se la seca sobre sulfato de magnesio y se la evapora. Se obtiene una mezcla de 5-bencil-4-

ciano-1,2,3,6-tetrahidro-piridina-1-carboxilato de etilo y de 3-bencil-4-ciano-1,2,5,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de etilo en forma de un aceite que se utiliza tal cual.

5 c) Se hidrogena a temperatura ambiente y bajo 30 atmósferas de hidrógeno una solución de 20,0 g de la mezcla obtenida en el apartado b) en 300 cc de acetato de etilo, en presencia de 2,0 g de paladio sobre carbón al 10%. Después de la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno, se elimina el catalizador por filtración y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene así el 3-
10 bencil-4-ciano-piperidina-1-carboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-trans) en forma de un aceite que se utiliza en estado bruto.

d) A una solución de 20,0 g del producto obtenido en el apartado c) en 400 cc de acetona y 30 cc de una solución de carbonato de sodio 2N se le añaden 99,7 cc de agua oxigenada al 40%. Se agita el
15 conjunto durante 2 días a temperatura ambiente, a continuación se evapora la acetona, se diluye el residuo en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan las soluciones orgánicas con una solución de carbonato de sodio y con agua, luego se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se somete el residuo de la evaporación a una
20 cristalización fraccionada en éter, con lo cual se obtiene primeramente el trans-3-bencil-4-carbamoil-piperidina-1-carboxilato de etilo que funde a 155-156°, y luego el isómero cis que funde a 136-138°.

e) Se calienta a ebullición, durante 4 horas, una mezcla de
25 20,0 g del producto obtenido en el apartado d), 120 cc de ácido clorhídrico concentrado y 240 cc de agua. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se la extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El ácido 1-etoxicarbonil-3-bencil-piperidina-4-carboxílico
30 (mezcla de isómeros cis-trans) así obtenido se recrystaliza en una mezcla de acetona/hexano; Punto de fusión: 143-148°.

f) Se calienta durante una hora a 80° una mezcla de 20,0 g

del producto obtenido en el apartado e) y de 120 g de ácido polifosfórico, se enfría dicha mezcla, se la vierte sobre agua helada y se extrae varias veces con benceno. Las soluciones orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan.

5 El trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5-oxo-10H-benzo[g]isoquinoleína-2-carboxilato de etilo así obtenido se recristaliza de éter. P.F.: 90-92°.

g) Se calienta a ebullición durante tres horas y media una mezcla de 15,0 g del producto preparado en el apartado f), 95 cc de ácido acético y 36,5 cc de ácido bromhídrico al 48%, luego se enfría la mezcla de la reacción y se la alcaliniza con una solución concentrada de hidróxido de sodio. El producto precipitado en forma de aceite se extrae con cloruro de metileno, las soluciones orgánicas se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se evaporan. La trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-10H-benzo[g]isoquinoleína-5-ona así obtenida se recristaliza en acetona. El clorhidrato funde a partir de 290° con descomposición.


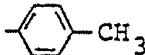
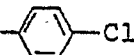
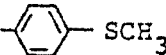

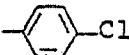
h) Se calienta a 50° una mezcla constituida de 18,0 g del producto obtenido en el apartado g), de 20,0 g de carbonato de sodio y de 0,2 g de ioduro de sodio en 180 cc de dimetilformamida. A la suspensión obtenida se le añaden por gotas, por espacio de 2 horas, 16,5 g de bromuro de isopropilo en 50 cc de dimetilformamida, se agita la mezcla de la reacción a 50° durante 3 horas y media, luego se la enfría y se la vierte sobre agua helada. Se extrae el producto con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre carbonato de potasio y se evaporan. La trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-2-isopropil-10H-benzo[g]isoquinoleína-5-ona así obtenida se utiliza en la forma de producto en bruto para la reacción siguiente.

30 i) En 50 cc de éter anhidro, se prepara el fenil-litio a partir de 0,77 g de litio y de 7,2 g de bromobenceno. Una vez disuelto el litio, se le añade por gotas, a 10 - 15°, una solución de

4,8 g del producto obtenido en el apartado h) en 70 cc de éter anhidro. Se agita la mezcla de la reacción durante una hora a temperatura ambiente y luego durante 18 horas a la temperatura de ebullición con reflujo, seguidamente se le añade agua bajo fuerte enfriamiento (a 0-10° aproximadamente) y se separa la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora. Se utiliza directamente el trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-2-isopropil-5-fenil-10H-benzo[g]isoquinolein-5-ol así obtenido bajo forma de producto en bruto.

10 Procediendo tal como descrito en el Ejemplo 1, se pueden preparar los compuestos de fórmula Ia indicados en la Tabla I siguiente, mediante eliminación de agua a partir de los compuestos de fórmula II.

T A B L A I

Ej. N ^o	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión
1A	H	H	H	descomp. a partir de 250° (clorhidrato)
1B	H	-CH ₃	H	240 - 242° (clorhidrato)
1C	H	"		226 - 228° (hidrogenofumarato)
1D	H	i-C ₃ H ₇	-CH ₃	247 - 249° (clorhidrato)
1E	H	-CH ₃	"	238 - 239° (clorhidrato)
1F	H	"	-C ₂ H ₅	238 - 240° (clorhidrato)
1G	H	"		207 - 209° (clorhidrato)
1H	H	"		138 - 140° (base)
1I	H	"		132 - 134° (base)
1J	H	"		254 - 256° (clorhidrato)
1K	H	i-C ₃ H ₇	"	237 - 239° (clorhidrato)
1L	H	"		245 - 247° (clorhidrato)
1M	H	"	H	225 - 226° (clorhidrato)
1N	7-CH ₃	-CH ₃	H	246 - 247° (clorhidrato)
1O	7-CH ₃	H	H	263° (con descomp.) (clorhidrato)

EJEMPLO 2: 1,2,3,4,10,10a-hexahidro-benzo[g]isoquinoleína
[procedimiento b)]

Se calienta a ebullición durante 3 a 4 horas una mezcla
constituida de 10,0 g de 1,2,3,4,10,10a-hexahidro-benzo[g]isoquino-
leína-2-carboxilato de etilo, de 100 cc de ácido acético glacial y
de 40 cc de ácido bromhídrico al 48%. Se concentra la mezcla de la
reacción y se la alcaliniza bajo enfriamiento con una solución con-
centrada de hidróxido de sodio. Se extrae con cloruro de metileno,
los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y
se evaporan. Se obtiene de este modo, en forma de aceite, el com-
puesto del título que se transforma en clorhidrato en etanol. El
clorhidrato funde a partir de 250° (con descomposición).

Para preparar el producto de partida, se procede tal
como sigue:

a) Se disuelven 20,0 g de trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-
5-oxo-10H-benzo[g]isoquinoleína-2-carboxilato de etilo [preparado
según descrito en el Ejemplo 1 en los apartados a) a f)] en 110 cc
de etanol al 95% y se calienta esta solución a 40°. A esta tempe-
ratura, se añade por gotas una solución de 7,0 g de borohidruro de
sodio en 32,5 cc de agua y 2 cc de una solución concentrada de hi-
dróxido de sodio. Se agita la mezcla de la reacción durante 2 ho-
ras a 40°, se la calienta a ebullición durante 30 minutos, se la
enfria y se la evapora hasta sequedad. Se reparte el residuo de la
evaporación entre cloroformo y agua, la solución orgánica se separa,
se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El
trans-1,2,3,4,4a,10a-hexahidro-5-hidroxi-10H-benzo[g]isoquinoleína-
2-carboxilato de etilo así obtenido se utiliza directamente para
la reacción siguiente.

b) Se recogen 15,0 g del producto arriba obtenido en 200 cc
de una solución 5 N de ácido clorhídrico isopropanólico, se calien-
ta, agitando, durante 15 horas a 40-50° y luego se evapora. El re-
siduo de la evaporación se reparte entre agua y cloruro de metile-
no, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca

sobre sulfato de sodio y se la evapora. El 1,2,3,4,10,10a-hexahidrobenzo[g]isoquinoleina-2-carboxilato de etilo bruto así obtenido se utiliza para la etapa final.

EJEMPLO 3: 1,2,3,4,10,10a-hexahidro-2-isopropil-5-fenil-benzo
5 [g]isoquinoleina

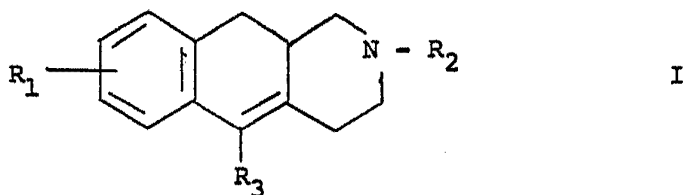
Se calienta a 50° una mezcla que consta de 22,0 g de 1,2,3,4,10,10a-hexahidro-5-fenil-benzo[g]isoquinoleina, de 20,0 g de carbonato de sodio, de 0,2 g de ioduro de sodio y de 180 cc de dimetilformamida. A la suspensión así obtenida se añaden por gotas,
10 por espacio de 2 horas, 16,5 g de bromuro de isopropilo en 50 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla de la reacción, a 50°, durante 3 horas y media, se la enfría y se la vierte sobre agua helada. Se extrae el producto con benceno, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan, con lo que se obtiene
15 el compuesto indicado en el título. Este se transforma en el fumarato en isopropanol. El fumarato tiene un P.F. de 199-200°.

Procediendo según descrito en el Ejemplo 3, se pueden preparar asimismo los compuestos de los Ejemplos 1B a 1N mediante alquilación de los compuestos que corresponden a la fórmula Ib.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la practica, debe hacer se 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 derivados de la isoquinoleina, de fórmula I



5 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, de fluor, de cloro o de bromo, o un grupo alquilo o alcoxi que contienen, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o alquínilo que contienen, cada uno, de 3 a 6 átomos de carbono y cuyo enlace múltiple no se halla en posición alfa con relación al átomo de nitrógeno al cual este grupo está unido; un grupo hidroxialquilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y cuyo grupo hidroxilo no está situado sobre el átomo de carbono en la posición alfa con relación al átomo de nitrógeno al cual este grupo está unido; un grupo alquilcarbonilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que contiene de 7 a 10 átomos de carbono y cuyo núcleo bencénico está eventualmente monosustituido por un átomo de fluor, de cloro o de bromo, o por un grupo alquilo o alcoxi que contienen, cada uno, de 1 a 4 átomos de carbono, y R₃ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo tienilo o un grupo fenilo que lleva eventualmente uno o dos substituyentes seleccionados entre los átomos de fluor, de cloro y de bromo y los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio que contiene de 1 a 4

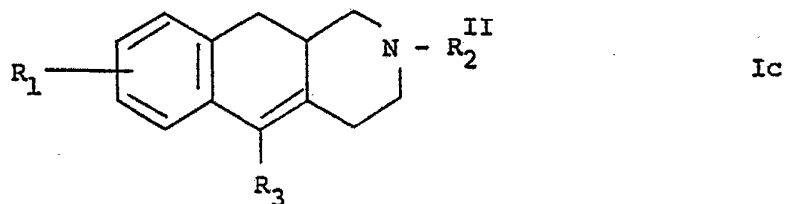
10

15

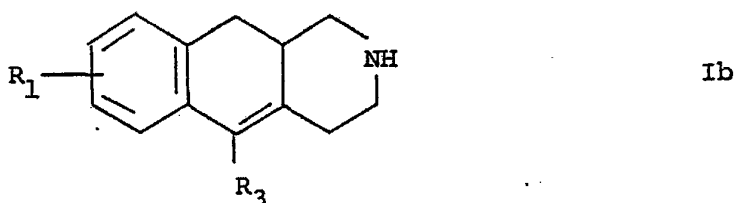
20

25

átomos de carbono, y sus sales de adición de ácidos, caracterizado porque, para preparar los compuestos de fórmula Ic,



5 en la que R_1 y R_3 tienen los significados arriba indicados y R_2^{II} tiene el mismo significado que R_2 , pero no se puede representar un átomo de hidrógeno, se alquilan los compuestos de fórmula Ib,



10 en la que R_1 y R_3 tienen el significado anteriormente indicado, convenientemente en el seno de un disolvente orgánico inerte con un haluro de alquilo correspondiente a una temperatura comprendido entre la temperatura ambiente y 100°C aproximadamente durante un tiempo comprendido entre 1 y 4 horas aproximadamente, y, cuando se desea, se transforman los compuestos de fórmula I
15 obtenidos en sus sales de adición de ácidos.

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

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

Madrid, 16 ENE. 1979

SANDOZ, A.G.

~~EL SEÑOR DON JUAN Y MONDO~~
~~Es el Embudo J. Amador Diaz,~~
