(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 576 477**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2007** **E 07840729 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016** **EP 2061763**

(54) Título: **Proceso para la preparación de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos**

(30) Prioridad:

07.08.2006 US 821601 P
30.01.2007 US 887215 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2016

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

(72) Inventor/es:

VILLANI, FRANK J. y
HUA, ZHONG

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 576 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Proceso para la preparación de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos. Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos son útiles como productos intermedios en la síntesis de agentes farmacéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos son útiles en la síntesis de una variedad de agentes farmacéuticos. La síntesis de estos productos intermedios, sin embargo, ha sido normalmente difícil por varios motivos.

Por ejemplo, la 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, aunque comercialmente disponible, es actualmente muy cara (> 400 $/g) y solo está disponible en cantidad de miligramo como se enumera por algunas fuentes químicas. Además, aunque se ha informado de varias síntesis de este compuesto en la bibliografía, ninguna es conveniente para llevarla a cabo a gran escala. Entre los enfoques publicados, el método más directo de formación de tetrahidroisoquinolina parece ser la condensación de tipo Pictet-Spengler de 2-(3'-metoxifenil)etilamina con formaldehído (a) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. Organic Reactions, 1951, 6, 151. b) Ivanov, I., Venkov, A. Heterocycles, 2001, 55, 1569. c) Bates, H. A. J. Org. Chem., 1983, 48, 4931-4935. d) Bates, H. A.; Bagheri, K.; Vertino, P. M. J. Org. Chem., 1986, 51 3061-3063). Varios grupos de investigación han usado este enfoque para obtener el compuesto diana en pequeña cantidad. Sin embargo, el producto resultante de la condensación directa de 2-(3'-metoxifenil)etilamina con formaldehído es un aceite, dificultando el aislamiento y la purificación para fines de síntesis a gran escala (a) Bojaeski, A. J.; Mokrosz, M. J.; Minol, S. C.; Koziol, A.; Wesolowska, A.; Tatarczynska, E.; Klodzinska, A.; Chojnacka-Wojcik, E. Bioorg, Med. Chem., 2002, 10, 87-95. b) Euerby, M. R.; Waigh, R. D. J. Chem. Res., Synopses, 1987, 2, 36-7).

Bucks, J.S. en J. Am. Chem. Soc., 1934, Vol 56., pp 1769-1771 ha informado del aislamiento directo de una sal de HCl de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que requiere evaporación de requiere tiempo de disolución acuosa de HCl a sequedad.

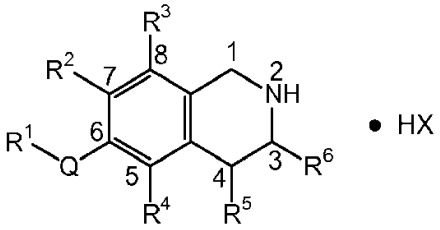
Además de la condensación directa de 2-(3'-metoxifenil)etilamina con formaldehído, algunos enfoques descritos en la bibliografía requirieron una funcionalidad de protección de amina antes de la condensación catalizada por ácido, seguido de otra etapa de desprotección después de la condensación (Bojaeski, A. J.; Mokrosz, M. J.; Minol, S. C.; Koziol, A.; Wesolowska, A.; Tatarczynska, E.; Klodzinska, A.; Chojnacka-Wojcik, E. Bioorg, Med. Chem., 2002, 10, 87-95; Stokker, G. E. Tetrahedral Lett., 1996, 37, 5453-5456).

Un enfoque alternativo informado por Sail, D. J.; Grunewald, G. L., en J. Med. Chem. 1987, 30, 2208-2216 usó una ciclación tipo Friedel-Crafts de 2-(3'-metoxifenil)etilcarbamato de metilo con ácido polifosfórico (PPA) dando una mezcla de 6-metoxi- y 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolinona en una relación de 2:1, respectivamente. Después de la separación de los regioisómeros por cromatografía, la reducción con hidruro de litio y aluminio dio la 6-metoxi- y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina correspondiente. Aunque el procedimiento se utilizó recientemente por Mewshaw y colaboradores para su investigación de química médica (Meagher, K. L.; Mewshaw, R. E.; Evrard, D. A.; Zhou, P.; Smith, D. L.; Scerni, R.; Spangler, T.; Abulhawa, S.; Shi, X.; Schechter, L. E.; Andree, T. H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 1885-1888), la mala regioselectividad de la ciclación y las agresivas condiciones de reacción previnieron su aplicación en síntesis a gran escala.

Así, sigue existiendo la necesidad de un método para la síntesis de derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituidos, y más particularmente, 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, que sea adecuado para la producción a gran escala.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

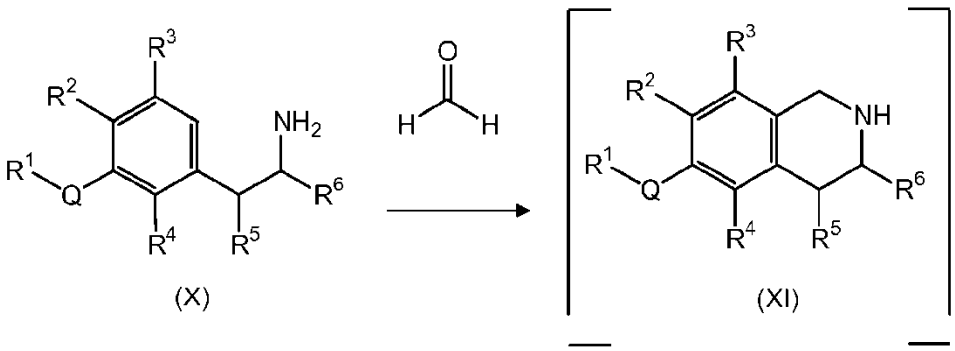
La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I)



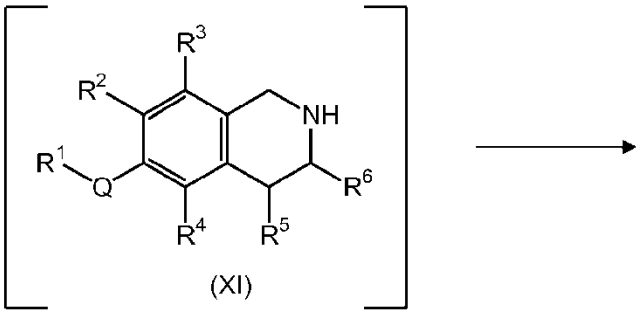
(I)

en la que

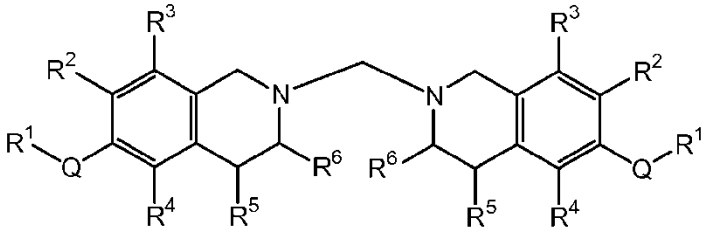
Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
y HX es HCl, HBr, o H_2SO_4;
que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla;

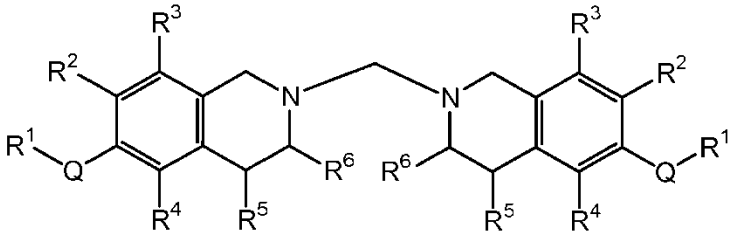


(XI)

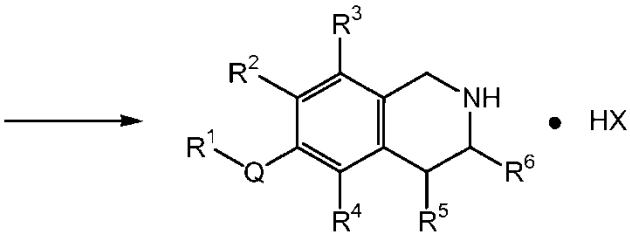


(XII)

tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla; y



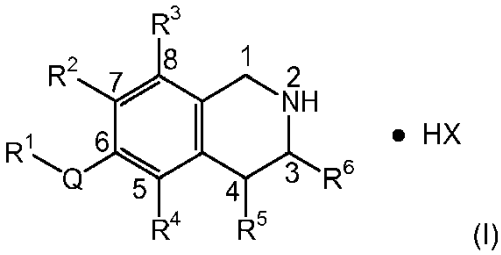
(XII)



(I)

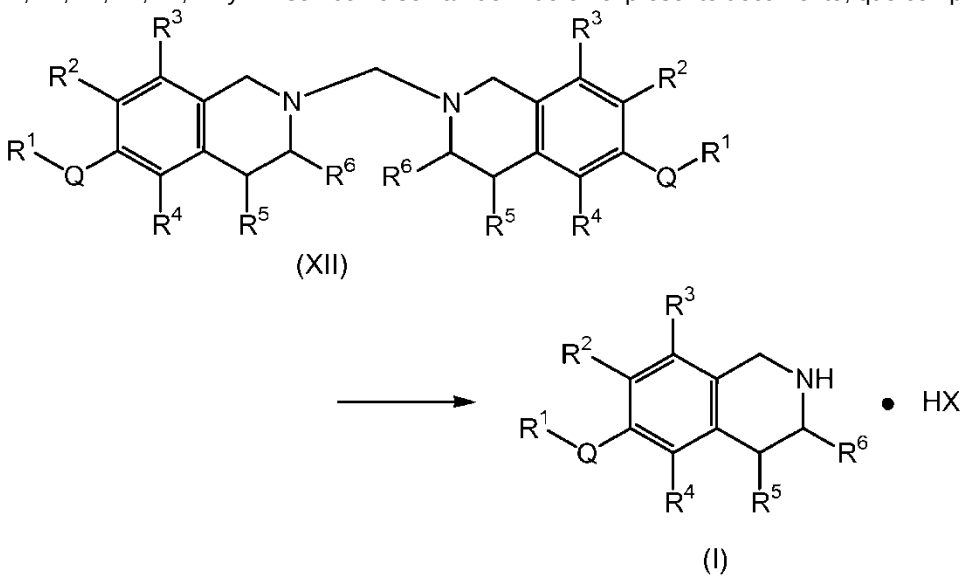
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un ácido inorgánico, en un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

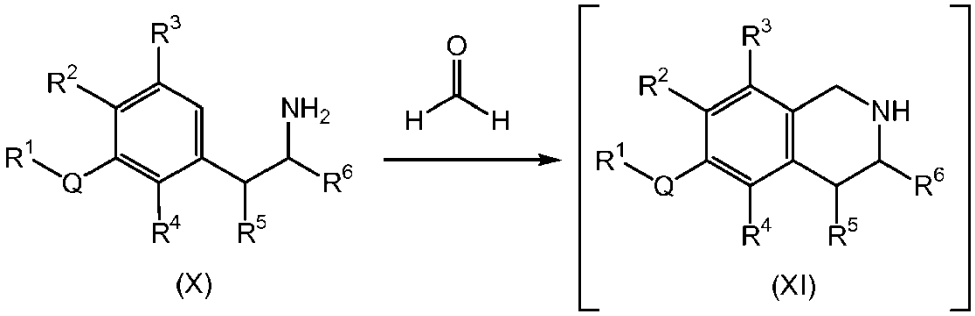
en la que Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y HX son como se han definido en el presente documento, que comprende



(XII) (I)

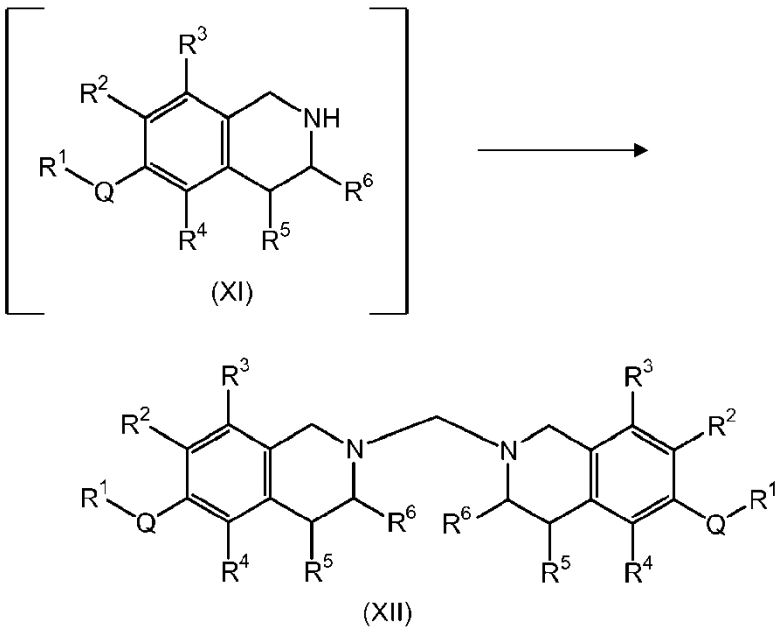
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un ácido inorgánico, en un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una realización, el proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) comprende además



(X) (XI)

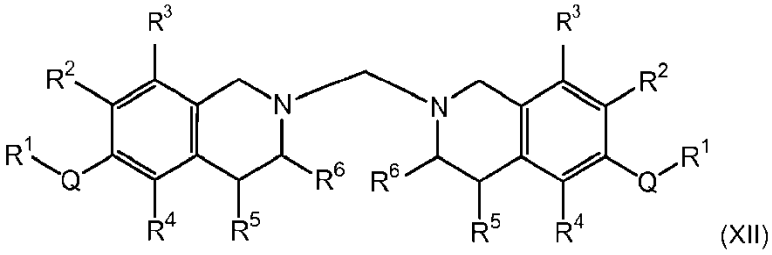
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla; y



(XI) (XII)

tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla.

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (XII)

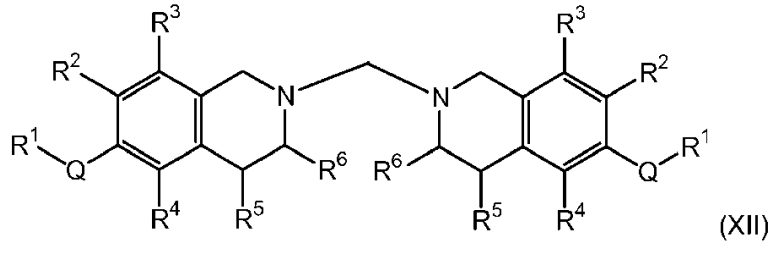


(XII)

en la que

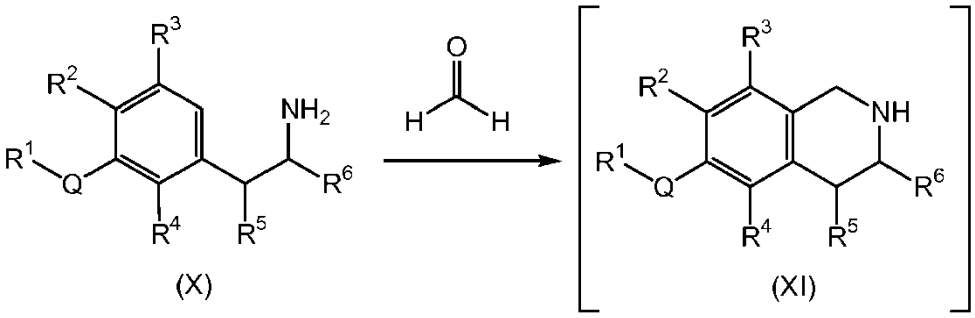
Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
a condición de que cuando Q sea O, R^1 sea metilo y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 sea hidrógeno, entonces R^2 es distinto de metoxi.

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XII)



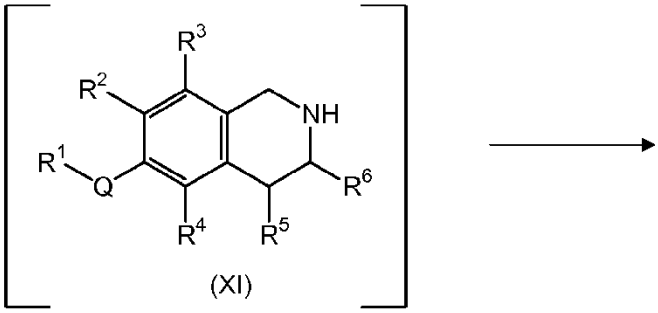
(XII)

en la que Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y HX son como se han definido en el presente documento, que comprende

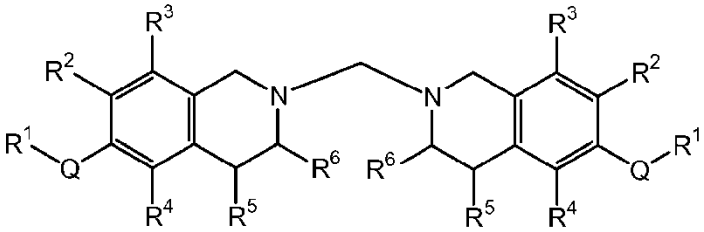


(X) (XI)

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla; y



(XI)



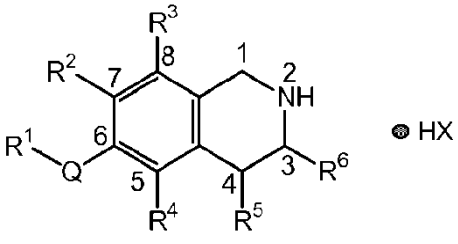
(XII)

tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla.

La presente invención se refiere adicionalmente a un producto de fórmula (I) y / o fórmula (XII) preparado según los procesos descritos en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

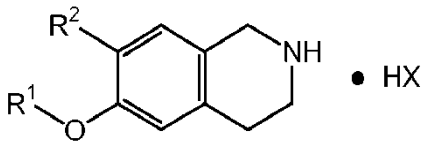
La presente invención se refiere a procesos para la preparación del compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y HX son como se han definido en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como productos intermedios en la preparación de agentes farmacéuticos, por ejemplo, antagonistas del receptor de 5-HT7 como se ha desvelado por Torrens Jover, A., et al. en la publicación PCT WO2006/018309 A1, publicada el 23 de febrero de 2006; activadores de PPAR-α como se ha desvelado por Chang,

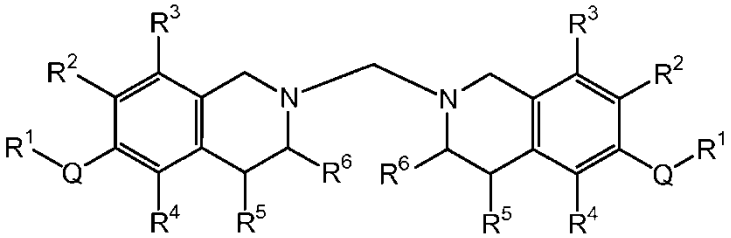
G., en la publicación PCT WO2204/103997 A1 publicada el 2 de diciembre de 2004, y similares.
En una realización, la presente invención se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I-A)



(I-A),

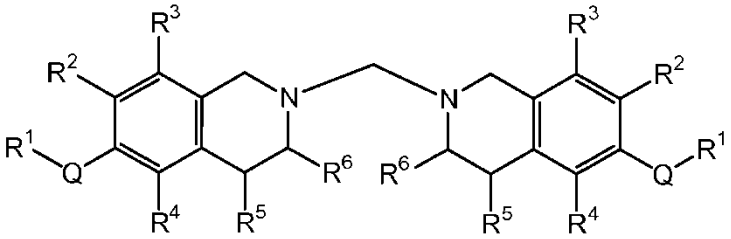
compuestos de fórmula (I) en la que Q es O y en la que R^3, R^4, R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula (XII)



en la que Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en el presente documento. Los compuestos de fórmula (XII) son útiles como productos intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I). En una realización de la presente invención, si Q es O, R^1 es metilo y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno, entonces R^2 es distinto de metoxi. En otra realización de la presente invención, si Q es O, R^1 es alquilo C_{1-4}, R^2 es alcoxi C_{1-4}, y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno, entonces el grupo sustituyente -Q-R^1 y R^2 no son iguales. En otra realización de la presente invención, si Q es O, R^1 es metilo y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno, entonces R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (XII)



en la que Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se han definido en el presente documento.

En una realización de la presente invención, Q es O. En otra realización de la presente invención Q es S. En otra realización de la presente invención Q es O y R^3, R^4, R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

En una realización de la presente invención, R^1 es alquilo C_{1-4}; en el que el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes (preferentemente un sustituyente) independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.

En otra realización de la presente invención, R^1 es alquilo C_{1-4}; en el que el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes (preferentemente un sustituyente) independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-2}, alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-2}, alcoxi C_{1-2} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, fenilo o heteroarilo; en el que el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado,

alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.
En otra realización de la presente invención, R^1 es alquilo C_{1-4}; en el que el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes (preferentemente un sustituyente) independientemente seleccionados de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.

En otra realización de la presente invención, R^1 es alquilo C_{1-4}, preferentemente, R^1 es etilo o metilo, más preferentemente, R^1 es metilo.

En una realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo; en el que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y metoxi.

En una realización de la presente invención, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;

En otra realización de la presente invención, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En otra realización de la presente invención, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O o N.

En otra realización de la presente invención, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar 1,3-dioxolanilo.

En una realización de la presente invención, R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención, R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6

miembros, heteroarilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno.

En otra realización de la presente invención, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

En una realización de la presente invención, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4} amino, di(alquil C_{1-4})amino, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.

En otra realización de la presente invención, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4} amino, di(alquil C_{1-4})amino, fenilo o heteroarilo; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.

En otra realización de la presente invención, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4} amino, di(alquil C_{1-4})amino, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico; en los que el alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes (preferentemente uno a dos sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} fluorado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino.

En otra realización de la presente invención, R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno.

HX es un ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste en HCl, HBr y H_2SO_4. En una realización de la presente invención, HX está seleccionado del grupo que consiste en HCl y HBr. Preferentemente, HX es HCl.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. En otra realización, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolina.

Como se usa en el presente documento, **"halógeno"** debe significar cloro, bromo, flúor y yodo. Preferentemente, el halógeno está seleccionado de cloro, bromo o flúor.

Como se usa en el presente documento, el término **"alquilo"**, bien si se usa solo o bien como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, "**C_{1-6}**", cuando se usa con alquilo, significa una composición de cadena de carbono lineal o ramificada de 1-6 átomos de carbono. En una realización de la presente invención, alquilo, bien solo o bien como parte de un grupo sustituyente, está seleccionado de metilo, etilo o t-butilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C_{1-4} halogenado"** debe significar cualquier grupo alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$, y similares. Similarmente, el término **"alquilo C_{1-4} fluorado"** debe significar cualquier grupo alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferentemente al menos tres átomos de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, **"alcoxi"** debe indicar un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique lo contrario, **"C_{1-6}"**, cuando se usa con alquilo, significa un radical de éter de oxígeno de una composición de cadena de carbono lineal o ramificada de 1-6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término **"alcoxi C_{1-4} halogenado"** debe significar cualquier grupo alcoxi C_{1-4} como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de

halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-OCF_3$, $-OCH_2-CF_3$, $-OCF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ y similares. Similarmente, el término **"alcoxi C_{1-4} fluorado"** debe significar cualquier grupo alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferentemente al menos tres átomos de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_2-CF_3$ y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, **"arilo"** debe referirse a grupos aromáticos carbocíclicos sin sustituir tales como fenilo, naftilo y similares. Preferentemente, el arilo, tanto sustituido como sin sustituir, es fenilo o naftilo, más preferentemente, fenilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término **"cicloalquilo"** debe significar cualquier sistema de anillos saturado monocíclico de 3-8 miembros estable, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, **"heteroarilo"** debe indicar cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de forma que el resultado sea una estructura estable.

Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizinilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares.

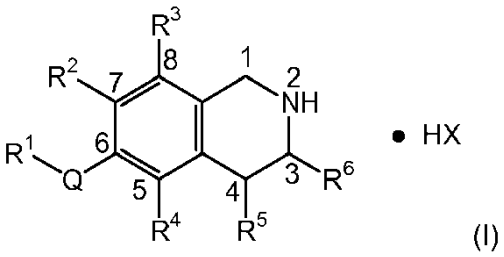
Como se usa en el presente documento, el término **"heterocicloalquilo"** debe indicar cualquier estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico de cinco a ocho miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de forma que el resultado sea una estructura estable.

Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritianilo, indolinilo, cromonilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, y similares.

Si un grupo particular está **"sustituido"** (por ejemplo, alquilo, alcoxi, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término **"independientemente"** significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Un experto en la materia reconocerá que en los dibujos de la estructura de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo como se muestra a continuación



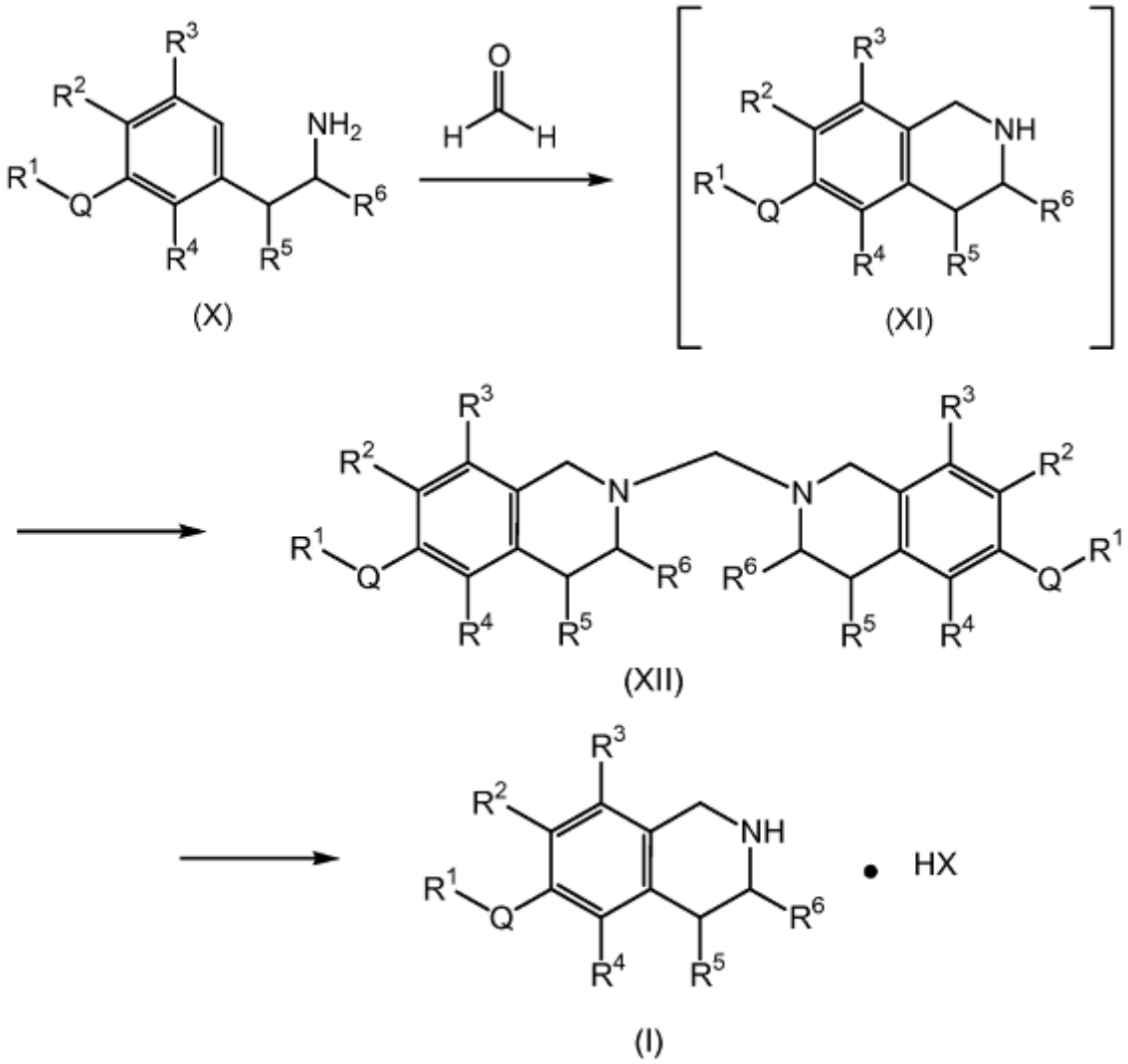
(I)

los números alrededor del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo pretenden proporcionar orientación en cuanto a la numeración de la posición a la que los grupos sustituyentes $Q-R^1$, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están unidos al núcleo de

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término **"antidisolvente"** debe referirse a un disolvente que no disuelve una sustancia específica y se añade a una disolución de dicha sustancia, directamente o por difusión de vapor, para producir la precipitación de dicha sustancia.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se expone brevemente en más detalle en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por los métodos conocidos, se hace reaccionar con formaldehído, un compuesto conocido, en el que el formaldehído está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 equivalentes molares (con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (X), preferentemente, el formaldehído está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 equivalentes molares;
en presencia de un ácido inorgánico tal como HCl, HBr, H_2SO_4, y similares, en el que el ácido está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares (con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (X)), preferentemente, el ácido está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2 equivalentes molares;
en un disolvente tal como agua, o una mezcla de agua y un alcohol, tal como una mezcla de metanol y agua, etanol y agua, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 ºC, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 ºC a aproximadamente 60 ºC; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI). El compuesto de fórmula (XI) no se aísla.

La mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído se trata con una base inorgánica

tal como NaOH, KOH, LiOH, y similares, a un pH superior o igual a aproximadamente 9, preferentemente a un pH en el intervalo de aproximadamente 9 a aproximadamente 14, más preferentemente a un pH en el intervalo de aproximadamente 11 a aproximadamente 12;
a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60 ºC, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 ºC a aproximadamente 30 ºC; dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

El compuesto de fórmula (XII) se aísla y opcionalmente se purifica según métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XII) puede aislarse según métodos conocidos, por ejemplo, mediante evaporación del disolvente, por filtración, u otro método adecuado. Preferentemente, el compuesto de fórmula (XII) se aísla por filtración. El compuesto de fórmula (XII) puede purificarse adicionalmente según métodos conocidos, por ejemplo, por cromatografía, recristalización u otro método adecuado.

El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un ácido inorgánico (HX) tal como HCl, HBr, H_2SO_4, y similares, en el que el ácido está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares (con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (XII), preferentemente, el ácido está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares;
en un alcohol tal como alcohol isopropílico (IPA), etanol (EtOH), metanol (MeOH), y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 ºC a aproximadamente 60 ºC, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 ºC a aproximadamente 25 ºC, dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) se aísla según métodos conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede aislarse mediante evaporación del disolvente, por filtración u otro método adecuado. Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) se aísla mediante adición de un antidisolvente (es decir, un disolvente que afecta la precipitación del producto) a la mezcla de reacción. Por ejemplo, mediante adición de un disolvente orgánico no polar tal como metil t-butil éter (MTBE), acetato de etilo, y similares. El compuesto de fórmula (I) puede purificarse adicionalmente según métodos conocidos, por ejemplo, por cromatografía, recristalización u otro método adecuado.

Un experto en la materia reconocerá que los grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 y cualquier sustituyente en los grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 están seleccionados para ser estables (es decir, no reactivos) bajo condiciones ácidas y básicas fuertes. Preferentemente, los grupos sustituyentes son estables a un pH < aproximadamente 2, y a un pH > aproximadamente 11, más preferentemente a un pH < aproximadamente 1; y a preferentemente pH > aproximadamente 12.

Un experto en la materia reconocerá que una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

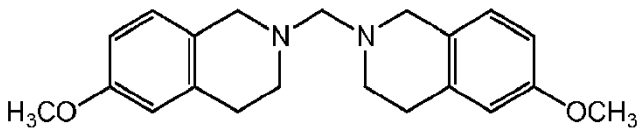
Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se modifican con el término **“aproximadamente”**. Se entiende que si el término “aproximadamente” se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia habitual en la materia, que incluye aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la materia.

Todos los reactivos y disolventes se usaron directamente como se compraron de proveedores comerciales. Los espectros de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C se registraron a 300 MHz usando BrukerAvance-300. Los espectros de masas se realizaron en Fannigan Navigator MS. Se proporcionaron análisis elementales por Robertson Microlit Laboratories, Inc.

Ejemplo 1

Bis(6-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metano



Se añadió una disolución acuosa de formaldehído (416,5 g, 37 % en peso, 5,13 moles) a una disolución de 2-(3-metoxifenil)etilamina (200,0 g, 1,28 moles) en una disolución acuosa de HCl 1 N (1,92 l, 1,92 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se basificó con disolución al 50 % de NaOH (174,4 g, 2,18 moles) en el siguiente orden:

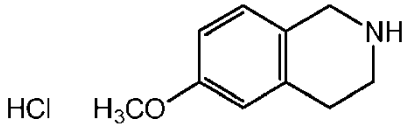
(a) Se añadió lentamente el 40 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 10 minutos y la temperatura de reacción interna se mantuvo en el intervalo de 25-30 ºC usando un lote de agua con hielo. La suspensión clara resultante se agitó entonces a una temperatura en el intervalo de 25-30 ºC durante 1 hora.
(b) Entonces se añadió lentamente otro 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción en el intervalo de 25-30 ºC. La suspensión ligera resultante se agitó a una temperatura en el intervalo de 25-30 ºC durante 1 hora.
(c) Se añadió lentamente otro 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos mientras que se mantenía la temperatura de reacción interna en el intervalo de 25-30 ºC. La suspensión clara resultante se agitó a una temperatura en el intervalo de 25-30 ºC durante 1 hora.
(d) El 30 % restante de la disolución de NaOH se añadió lentamente durante 5 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción en el intervalo de 25-30 ºC.

Después de la adición de toda la disolución de NaOH, la suspensión densa resultante se agitó a una temperatura en el intervalo de 25-30 ºC durante 2 horas. El producto sólido resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con H_2O (200 ml) y se secó al aire. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
Punto de fusión: 121 ºC (por análisis de DSC)
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,85 (m, 8H)
RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): δ 157,9, 136,0, 127,6, 127,3, 113,3, 112,0, 80,7, 55,2, 53,9, 49,0, 29,4
Análisis elemental para $C_{21}H_{26}N_2O_2$:

Calculado: C, 74,52; H, 7,74; N, 8,21
Medido: C, 74,20; H, 7,95; N, 8,11

Ejemplo 2

Sal de HCl de 6-metoxitetrahidroisoquinolina

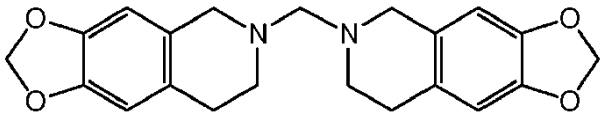


Se suspendió bis(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metano, preparado como en el Ejemplo 1 anterior (213,4 g, 0,63 moles), en IPA (1,06 l), a la que se añadió lentamente disolución acuosa concentrada de HCl (140,4 g, 36 % en peso, 1,38 moles). La mayoría de los sólidos se disolvieron inmediatamente después de la adición de HCl. Se re-precipitó un sólido algunos segundos después. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió MTBE (530 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. El sólido se filtró, se aclaró con una mezcla 1:1 de MTBE:IPA (100 ml), y luego se secó al aire. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
Punto de fusión: 239 ºC (por análisis de DSC)
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d^6): δ 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 4,14 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,10 (m a, 2H), 2,50 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H)
RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d^6): δ 158,8, 133,7, 128,2, 121,2, 113,5, 113,4, 55,5, 43,4, 40,7, 25,3
Análisis elemental para $C_{10}H_{14}NOCl$:

Calculado: C, 60,15; H, 7,07; N, 7,01; Cl, 17,76
Medido: C, 60,23; H, 7,27; N, 6,88; Cl, 17,89

Ejemplo 3

Bis(7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6(5H)-il)metano

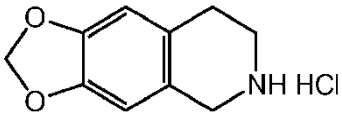


Se añadió una disolución acuosa de formaldehído (4,165 g, 37 % en peso, 51,3 mmoles) a una disolución de HCl de 3,4-metilendioxifenetilamina (2,158 g, 98 % en peso, 10,5 mmoles) a una disolución acuosa de HCl 1 N (19,2 ml, 19,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se basificó con una disolución acuosa 3 N de NaOH (7,3 ml, 21,8 mmoles) en porciones del siguiente modo: (a) se añadió lentamente el 40 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 10 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (b) se añadió lentamente el 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (c) se añadió lentamente otro 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (d) el 30 % final de la cantidad total de la disolución de NaOH se añadió lentamente durante 5 minutos, y la suspensión densa resultante se agitó a 25-30 ºC durante 2 horas. El producto sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua destilada (2,0 ml) y se secó al aire durante la noche dando el compuesto del título como un sólido color melocotón pálido fino.
Punto de fusión: 116,32 ºC (por análisis de DSC)
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,57 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,89 (s, 4H), 3,63 (s, 4H), 3,23 (s, 2H), 2,80 (s, 8H)
RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): δ 145,9, 145,6, 127,8, 127,7, 108,5, 106,6, 106,4, 100,5, 80,4, 54,4, 49,1, 29,0
Análisis elemental para $C_{21}H_{22}N_2O_4$:

Calculado: C, 68,84; H, 6,05; N, 7,65
Medido: C, 68,58; H, 6,10; N, 7,48

Ejemplo 4

Sal de HCl de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]-isoquinolina

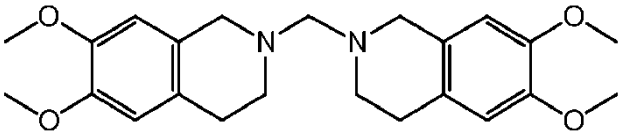


Se suspendió bis(7,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6(5H)-il)metano, preparado como en el Ejemplo 3 anterior (1,791 g, 4,9 mmoles), en IPA (15,8 ml), y se añadió lentamente una disolución acuosa concentrada de HCl (1,293 g, 36 % en peso, 12,7 mmoles). El compuesto preparado como en el Ejemplo 3 se disolvió inmediatamente después de la adición de HCl, y a continuación re-precipitó un sólido después de algunos segundos de agitación. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió MTBE (7,9 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. El producto sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con una mezcla 1/1 de IPA/MTBE (10,0 ml) y se secó al aire durante la noche dando el compuesto del título como un sólido blanco fino.
Punto de fusión: descompone a 265,0 ºC
Análisis elemental para $C_{10}H_{11}NO_2$•HCl•0,26H_2O:

Calculado: C, 56,21; H, 5,66; N, 6,56; Cl, 16,59
Medido: C, 55,33; H, 5,62; N, 6,06; Cl, 16,21

Ejemplo 5

Bis(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metano



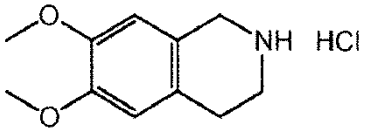
Se añadió una disolución acuosa de formaldehído (4,165 g, 37 % en peso, 51,3 mmoles) a una disolución de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (2,391 g, 97 % en peso, 12,8 mmoles) en una disolución acuosa de HCl 1 N (19,2 ml, 19,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se basificó con una disolución acuosa 3 N de NaOH (7,3 ml, 21,8 mmoles) en porciones del siguiente modo: (a) se añadió lentamente el 40 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 10 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (b) se añadió lentamente el 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (c) se añadió lentamente otro 15 % de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos, y la suspensión clara resultante se agitó a 25-30 ºC durante 1 hora; (d) se añadió lentamente el 30 % final de la cantidad total de la disolución de NaOH durante 5 minutos, y la suspensión densa resultante se agitó a 25-30 ºC durante 2 horas. El producto sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua destilada (2,0 ml) y se secó al aire durante la noche dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido fino.
Punto de fusión: 126,23 ºC (por análisis de DSC).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,61 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 3,84 (d, J = 19,9 Hz, 12H), 3,67 (s, 4H), 3,27 (s, 2H), 2,84 (s, 8H)
RMN ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): 147,4, 147,2, 126,9, 126,6, 111,5, 109,6, 80,6, 55,9, 55,9, 54,0, 49,1, 28,6
Análisis elemental para $C_{23}H_{30}N_2O_4$:

Calculado: C, 69,32; H, 7,59; N, 7,03
Medido: C, 69,20; H, 7,40; N, 6,96

Ejemplo 6

Sal de HCl de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

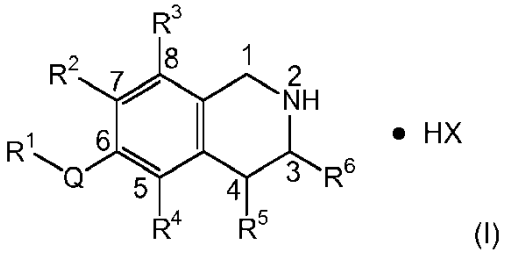


Se suspendió bis(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metano, preparado como en el Ejemplo 5 anterior (2,159 g, 5,4 mmoles), en IPA (9,5 ml), y se añadió lentamente una disolución acuosa concentrada de HCl (1,279 g, 36 % en peso, 12,6 mmoles). El material sólido de partida se disolvió inmediatamente después de la adición de HCl, y luego re-precipitó un sólido después de algunos segundos de agitación. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió MTBE (10 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. El producto sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con una mezcla 1/1 de IPA/MTBE (1,0 ml) y se secó al aire durante la noche dando el compuesto del título como un sólido blanco fino.
Punto de fusión: 246,45 ºC (por análisis de DSC).
Análisis elemental para $C_{11}H_{15}NO_2$•HCl:

Calculado: 57,52; H, 7,02; N, 6,10; Cl, 15,43
Medido: C, 57,50; H, 7,02; N, 5,97; Cl, 15,27

Reivindicaciones

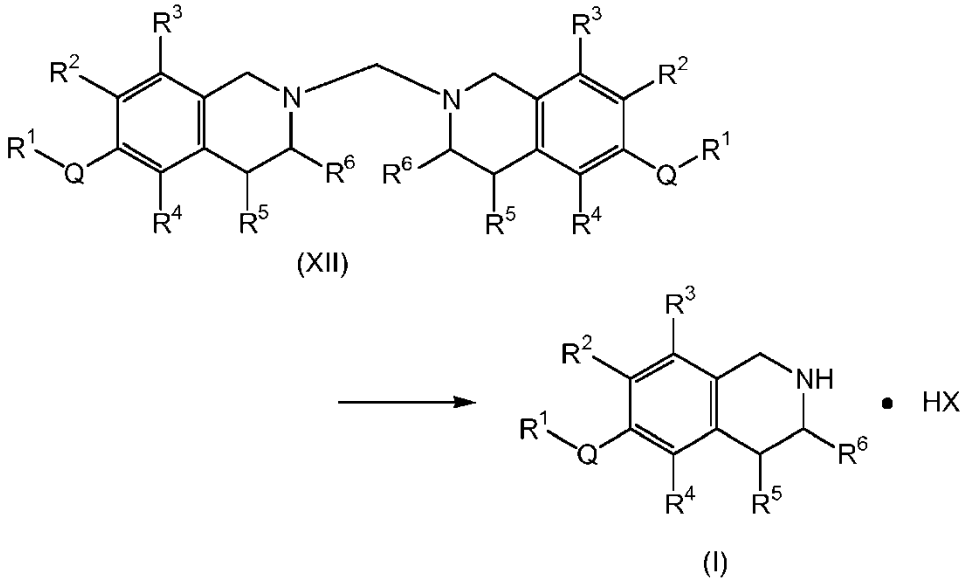
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
y HX es HCl, HBr o H_2SO_4;
que comprende

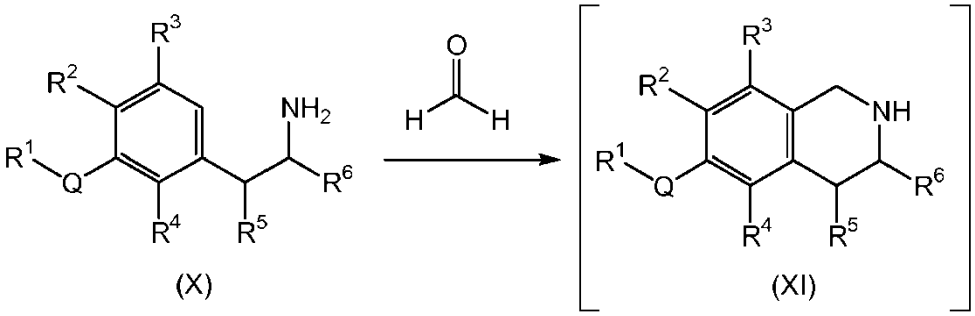


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un ácido inorgánico, en un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

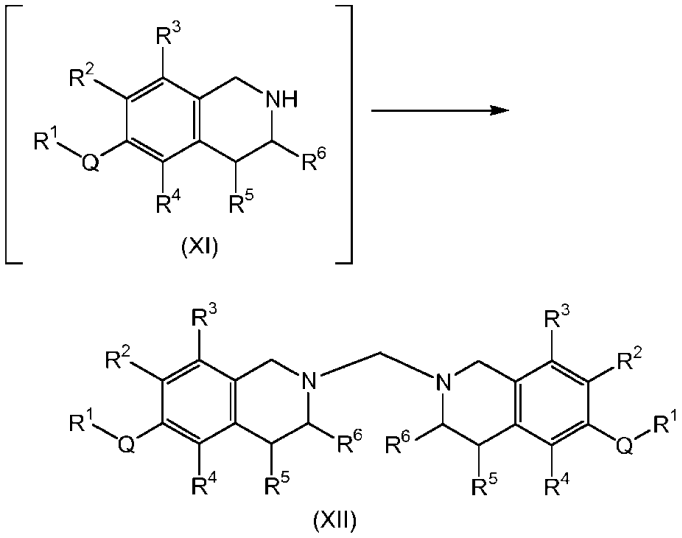
2. Un proceso como en la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se aísla.

3. Un proceso como en la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) se aísla tratando la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (I) con un antidisolvente.

4. Un proceso como en la reivindicación 1, que comprende además

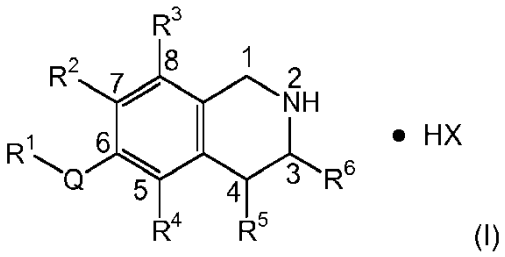


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla; y



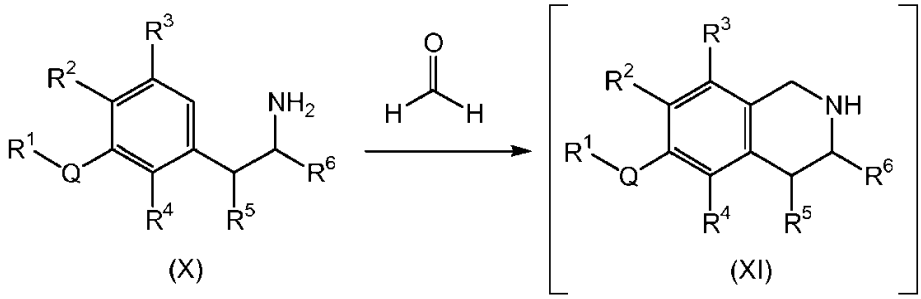
tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

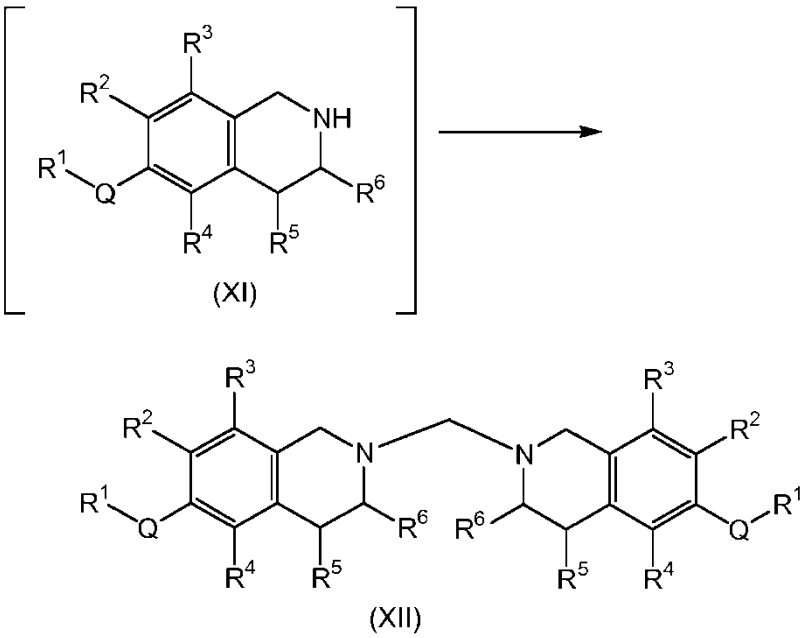


en la que

Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
y HX es HCl, HBr, o H_2SO_4;
que comprende



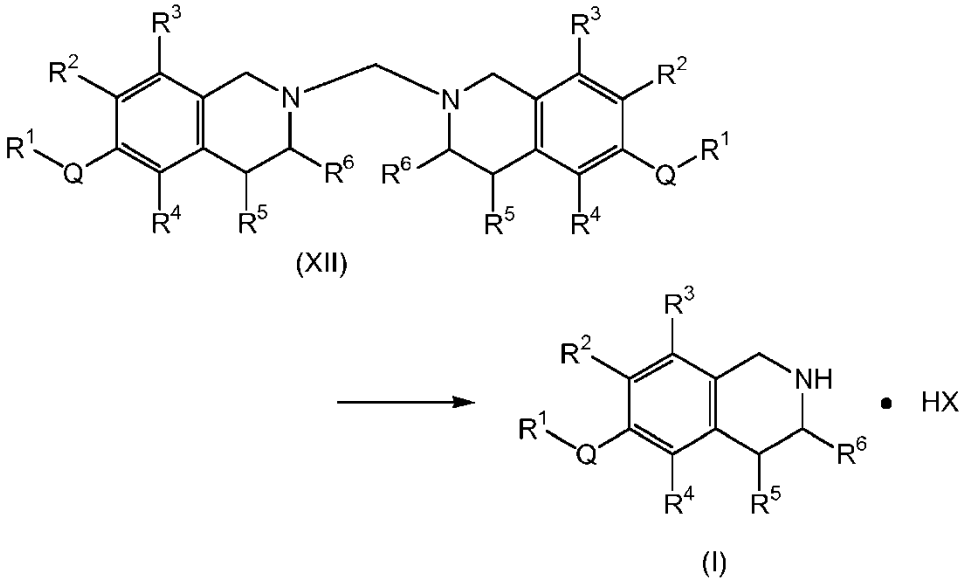
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla;



(XI)

(XII)

tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla; y



(XII)

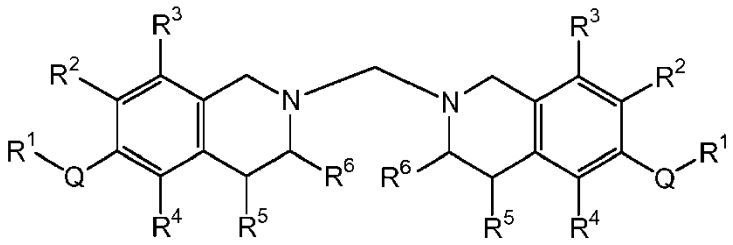
(I)

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con un ácido inorgánico, en un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (I).

6. Un proceso como en la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (XII) se aísla por filtración y en el que el compuesto de fórmula (I) se aísla tratando la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (I) con un antidisolvente.

7. Un proceso como en la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que HX es HCl.

8. Un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

en la que

Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S; a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
a condición de que cuando Q sea O, R^1 sea metilo y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 sea hidrógeno, entonces R^2 es distinto de metoxi.

9. Un compuesto como en la reivindicación 8, en el que

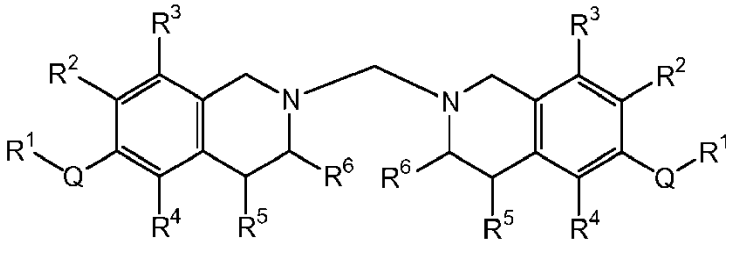
Q es O; y
cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno;
a condición de que cuando R^1 sea metilo, entonces R^2 sea distinto de metoxi.

10. Un compuesto como en la reivindicación 8, en el que

Q es O;
R^1 es metilo;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o metoxi; alternativamente Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar 1,3-dioxolanilo; y

cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno;
a condición de que cuando Q sea O y R^1 sea metilo, entonces R^2 es distinto de metoxi.

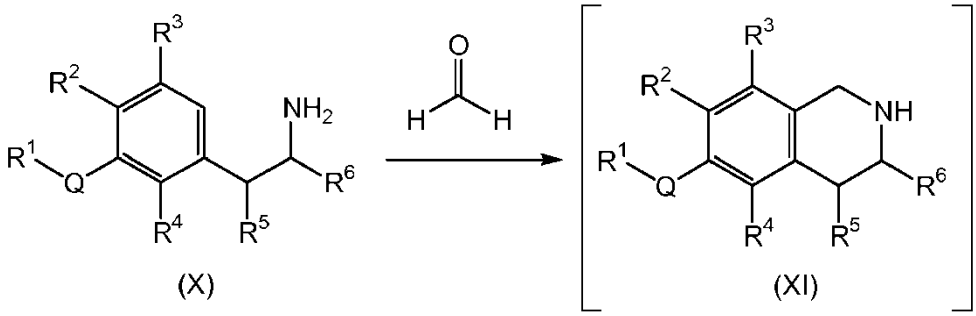
11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

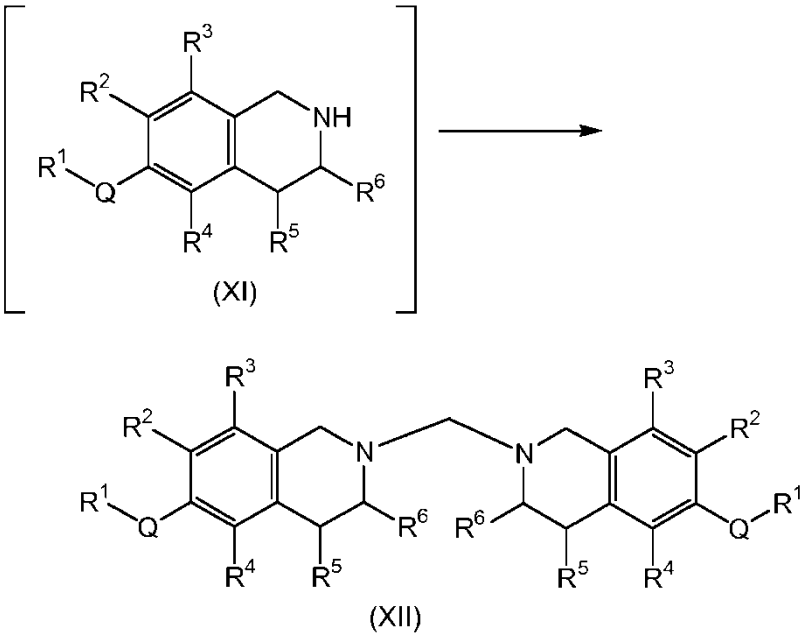
en la que

Q está seleccionado del grupo que consiste en O y S;
R^1 es alquilo C_{1-6}; en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en el que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
alternativamente, Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, a condición de que el N no esté unido directamente a la posición 7 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
en el que el heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino y halógeno; a condición de que el halógeno no esté unido a un átomo de carbono que está unido directamente a la posición 5 u 8 del núcleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} halogenado, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino, di(alquil C_{1-4})amino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
en los que el alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} halogenado, amino, alquil C_{1-4}-amino y di(alquil C_{1-4})amino;
que comprende



(X) (XI)

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con formaldehído, en presencia de un ácido inorgánico, en agua o una mezcla de agua y un alcohol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XI), que no se aísla; y



tratar la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (XI) y formaldehído con una base inorgánica, dando el compuesto correspondiente de fórmula (XII), que se aísla.

12. Un proceso como en la reivindicación 4 o la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (XII) se aísla por filtración.

13. Un proceso como en la reivindicación 1, la reivindicación 5 o la reivindicación 11, en el que Q es O, y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno.

14. Un proceso como en la reivindicación 1, la reivindicación 5 o la reivindicación 11, en el que Q es O, R^1 es metilo, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o metoxi; o Q, R^1 y R^2 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos para formar 1,3-dioxolanilo; y cada uno de R^3, R^4, R^5 y R^6 es hidrógeno.