República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0610110-0 A2**

* B R P I 0 6 1 0 1 1 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 01/06/2006
(43) Data da Publicação: 01/06/2010
(RPI 2056)

(51) Int.Cl.:
C07D 217/04

(54) Título: **DERIVADOS DE SAL DE 3,4-DIIDROISOQUINOLÍNIO**

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2005 KR 10-2005-0046749

(73) Titular(es): Hanwha Chemical Corporation

(72) Inventor(es): HYUNGMIN JOO, JUNGHO KIM, JUNYOUNG CHOI, SANGPHIL LEE, YOUNGKI PAIK, YOUSUK LEE

(74) Procurador(es): TAVARES PROPRIEDADE INTELECTUAL LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT KR2006002113 de 01/06/2006

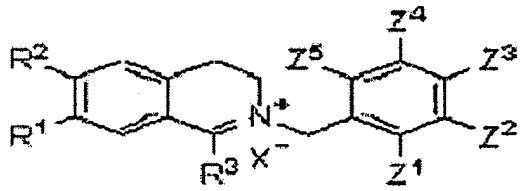
(87) Publicação Internacional: WO 2006/129978de 07/12/2006

(57) Resumo: A presente invenção se refere a derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio. Mais especificamente, a presente invenção está voltada para derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (1) a seguir.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE SAL DE 3,4-DIIDROISOQUINOLÍNIO"**.

Campo Técnico

A presente invenção se refere a derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio. Mais especificamente, a presente invenção está voltada para derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I) a seguir:



Fórmula química (I)

onde R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou R^1 e R^2 juntos representam um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou um grupo C_1-C_3 alcoxilamino;

R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, um grupo fenil, fenil substituído, benzil ou um grupo arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, um grupo trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, C_1-C_4 alcóxi, um grupo trifluormetóxi, hidróxi,

fenóxi, benziloxi substituído, metoxicarboxil, um grupo C_1-C_4 alcoxicarbonil ou um grupo amônia;

X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

Técnica Anterior

As infecções fungosas podem ser classificadas em dermatomicose e micose sistêmica. As pesquisas têm se voltado para o desenvolvimento de um novo tipo de agente antifúngico para micose sistêmica, já que a micose sistêmica pode ter conseqüências fatais no corpo humano. Em particular, alguns germes fúngicos patogênicos, tais como Aspergillus e Cândida, que podem se manifestar sob condições específicas de deficiência imunológica, são grandes causas de morte humana. Isto é, os pacientes que têm deficiência imunológica, como os portadores de AIDS, acabam morrendo por infecção fungosa no tecido ou no sangue.

Para inibir a instalação e o crescimento do fungo no corpo humano, é muito importante controlar o metabolismo de lipídios do fungo. O Ergosterol, que é um lipídio típico na célula fúngica, é um constituinte vital da membrana celular e tem grande efeito sobre a divisão, o crescimento e o movimento metabólico celular.

Os fármacos antifúngicos também vêm sendo estudados há muito tempo com o objetivo de inibir a síntese do esterol, uma vez que o crescimento do fungo depende da biossíntese do esterol.

Os compostos de polieno e azol são conhecidos e, em geral, são usados como um fármaco antifúngico.

Os fármacos antifúngicos à base de azol controlam o fungo pela inibição da esterol 14-α demetilase, que é necessária para o processo de biossíntese de esterol de um bolor. Entretanto, os antifúngicos a base de azol podem causar efeitos colaterais, tais como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, uma vez que também inibem a esterol 14-α demetilase que existe no corpo humano.

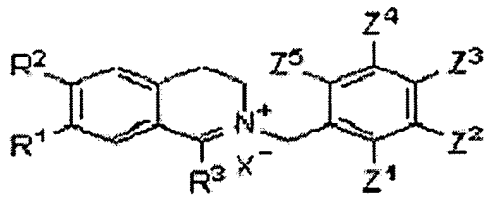
Os fármacos antifúngicos a base de polieno, tal como Anfotericina B, que inibem o processo de biossíntese do ergosterol do fungo, também encontram dificuldades para uso clínico, uma vez que podem causar efeitos colaterais, tais como calafrio, mialgia e nefrotoxicidade grave em humanos.

Logo, é necessário desenvolver um antifúngico eficaz que tenha menos efeitos colaterais e que dificilmente desenvolva resistência, mesmo sendo administrado a um paciente por um período prolongado.

Revelação da Invenção

Problema Técnico

O objetivo principal da presente invenção é obter derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I) a seguir:



Fórmula química (I)

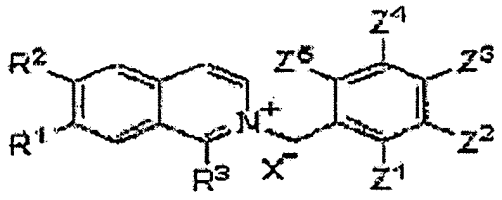
onde R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou R^1 e R^2 juntos representam um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou um grupo C_1-C_3 alcoxilamino;

R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, um grupo fenil, fenil substituído, benzil ou um grupo arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, um grupo trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, C_1-C_4 alcóxi, um grupo trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benzilóxi substituído, metoxicarboxil, um grupo C_1-C_4 alcoxicarbonil ou um grupo amônia;

X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

Outro objetivo da presente invenção é obter derivados de sal de isoquinolínio da fórmula química (II) a seguir.



Fórmula química (II)

Na fórmula química (II) acima, onde R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou R^1 e R^2 juntos

representam um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou um grupo C_1-C_3 alcoxilamino;

R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, um grupo fenil, fenil substituído, benzil ou um grupo arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, um grupo trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, C_1-C_4 alcóxi, trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benziloxi substituído, metoxicarboxil, um grupo C_1-C_4 alcoxicarbonil ou um grupo amônia;

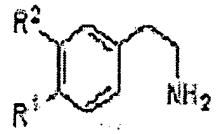
X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

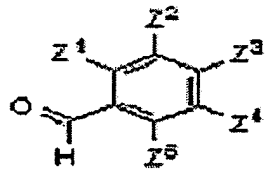
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, dos derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I).

Ainda outro objetivo da presente invenção é obter uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, dos derivados de sal de isoquinolínio da fórmula química (II).

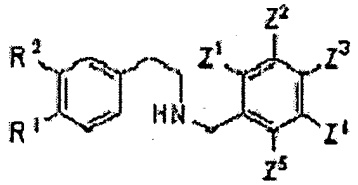
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com a fórmula química (IV) a

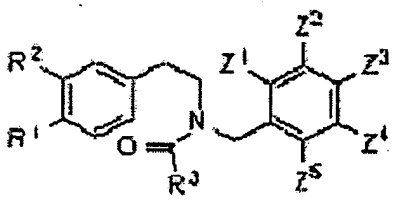
seguir; □) uma etapa para o preparo da fórmula química (VII) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (VI), que é obtido pela etapa acima □) com haleto de acila; e □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (VII) que é obtido pela etapa acima □) na presença de um catalisador:





(III) (IV)



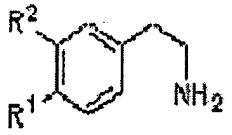


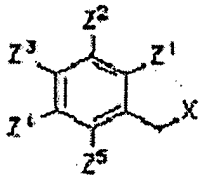
(VI) (VII)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

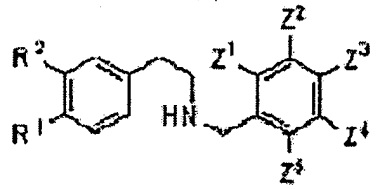
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um composto da fórmula

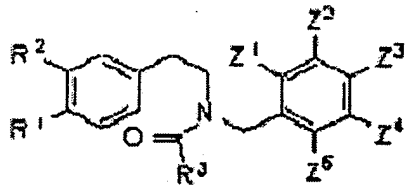
química (V) a seguir; □) uma etapa para o preparo da fórmula química (VII) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (VI), que é obtido pela etapa acima □) com haleto de acila; e □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (VII) que é obtido pela etapa acima □) na presença de um catalisador:





(III) (V)



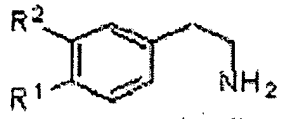


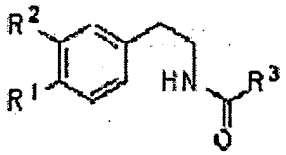
(VI) (VII)

onde R^1,R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

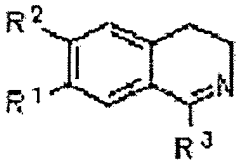
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo

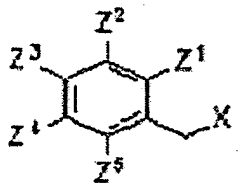
de um composto da fórmula química (□) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com haleto de acila; □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (IX) pela reação de um composto da fórmula química(□), que é obtido pela etapa acima □) na presença de um catalisador; □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (IX), que é obtido pela etapa acima □) com um composto da fórmula química (V) a seguir:





(III) (□)

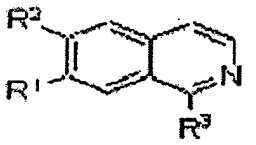


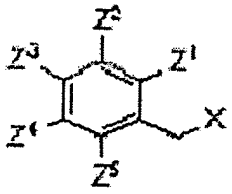


(IX) (V)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de isoquinolínio pela reação de um composto da fórmula química (X) a seguir com um composto da fórmula química (V) a seguir:



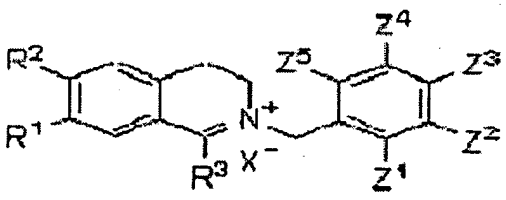


(X) (V)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

Solução Técnica

Os objetivos anteriores da presente invenção podem ser alcançados por meio dos derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I) a seguir:



Fórmula química (I)

Na fórmula química (I) acima, R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou R^1 e R^2 juntos

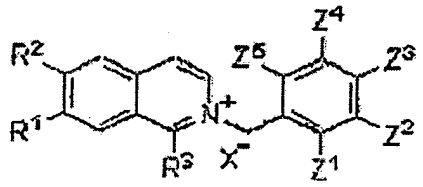
representam um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou C_1-C_3 alcoxilamino;

R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, um grupo fenil, fenil substituído, benzil ou arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, um grupo trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, C_1-C_4 alcóxi, um grupo trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benziloxi substituído, metoxicarboxil, um grupo C_1-C_4 alcoxicarbonil ou um grupo amônia;

X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

Outro objetivo da presente invenção pode ser alcançado por meio de derivados de sal de isoquinolínio da fórmula química (II) a seguir:



Fórmula química (II)

Na fórmula química (II) acima, R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou R^1 e R^2 juntos representam um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou C_1-C_3 alcoxilamino;

R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, um grupo fenil, fenil substituído, benzil ou um grupo arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, um grupo trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, C_1-C_4 alcóxi, um grupo trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benzilóxi substituído, metoxicarboxil, um grupo C_1-C_4 alcóxi carbonil ou um grupo amônia;

X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

Por exemplo, os derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio e os derivados de sal de iso-quinolínio apresentados acima são representados pela Tabela 1.

Os novos compostos representados pela fórmula química (I) anterior, e as atividades relacionadas de acordo com o método de diluição de ágar em meios de ágar Sabouraud-dextrose, em meios de ágar Czapek e em meios de ágar com Extrato-de-Levedura-Peptona-Dextrose para Candida albicans (KCTC 1940), Aspergillus Niger (ATCC 9642) e Saccharomyces cerevisiae são respectivamente descritos na Tabela 1 a seguir.

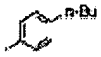
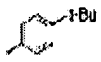
As atividades relativas dos novos compostos são avaliadas e expressas como segue: a atividade relativa é 4 no caso em que o fármaco controle, isto é, Miconazol, apresenta a atividade fungistática em meios de ágar a uma certa concentração; a atividade relativa do novo composto é 4 no caso em que o novo

composto apresenta a atividade fungicida à mesma concentração que a do Miconazol; as atividades relativas do novo composto são 3, 2, 1, respectivamente, no caso em que o novo composto apresenta a atividade fungicida a uma concentração 2, 4, 8 vezes maior do que a do Miconazol; as atividades relativas do novo composto são 5, 6, 7, respectivamente, no caso em que o novo composto apresenta a atividade fungicida a uma concentração 1/2, 1/4,1/ 8 vezes menor do que a do Miconazol;

Tabela 1

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
1	CH_3O	CH_3O	H	Cl	F	H	H	H	H	6
2	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	F	H	H	H	H	6
3	CH_3O	CH_3O	CH_2Cl	Cl	F	H	H	H	H	6
4	CH_3O	CH_3O	Et	Cl	F	H	H	H	H	6
5	CH_3O	CH_3O	n-Pr	Cl	F	H	H	H	H	5
6	CH_3O	CH_3O	i-Pr	Cl	F	H	H	H	H	5
7	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_3Cl$	Cl	F	H	H	H	H	5
8	CH_3O	CH_3O	$CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	F	H	H	H	H	5
9	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	F	H	H	H	H	4
10	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	F	H	H	H	H	4
11	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	F	H	H	H	H	4
12	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	2
13	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	2
14	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
15	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6

Tabela 2

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
16	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
17	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
18	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
19	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
20	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
21	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
22	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
23	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
24	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
25	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
26	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	H	H	CF_3	H	H	6
27	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	H	H	CF_3	H	H	4
28	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	H	CF_3	H	H	4

29	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	CF_3	H	H	1
30	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}CH_3$	Cl	H	H	CF_3	H	H	1
31	CH_3O	CH_3O		Cl	H	H	CF_3	H	H	6

Tabela 3

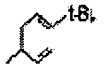
Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
32	CH_3O	CH_3O		Cl	H	H	CF_3	H	H	6
33	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	H	H	OCH_3	H	H	6
34	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	H	H	OCH_3	H	H	4
35	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	H	H	OCH_3	H	H	4
36	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	H	OCH_3	H	H	3
37	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	OCH_3	H	H	2
38	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}CH_3$	Cl	H	H	OCH_3	H	H	1
39	CH_3O	CH_3O	CH	Cl	H	F	F	H	H	6
40	CH_3O	CH_3O	i-Pr	Cl	H	F	F	H	H	6
41	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	H	F	F	H	H	6
42	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	H	F	F	H	H	4
43	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	F	F	H	H	3
44	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	F	F	H	H	1
45	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	H	H	CF_3	H	H	4
46	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}CH_3$	Cl	H	F	F	H	H	1

Tabela 4

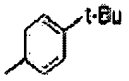
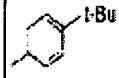
Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
47	CH_3O	CH_3O		Cl	H	F	F	H	H	6
48	CH_3O	CH_3O		Cl	H	F	F	H	H	6
49	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	Cl	H	H	H	H	6
50	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	Cl	H	H	H	H	6
51	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	Cl	H	H	H	H	4
52	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	Cl	H	H	H	H	3
53	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	Cl	H	H	H	H	2
54	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}\ CH_3$	Cl	Cl	H	H	H	H	1
55	CH_3O	CH_3O		Cl	Cl	H	H	H	H	6
56	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	F	H	H	H	F	6
57	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	F	H	H	H	F	6
58	CH_3O	CH_3O	n-Hexil	Cl	F	H	H	H	F	4
59	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	F	1
60	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	F	1

Tabela 5

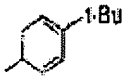
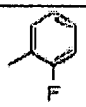
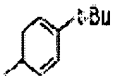
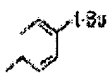
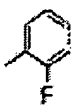
Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
61	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	F	H	H	H	F	4
62	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	F	6
63	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	F	6
64	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	Cl	H	H	H	F	6
65	CH_3O	CH_3O	i-Pr	Cl	Cl	H	H	H	F	5
66	CH_3O	CH_3O	n-Pentil	Cl	Cl	H	H	H	F	5
67	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	Cl	H	H	H	F	4
68	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	Cl	H	H	H	F	2
69	CH_3O	CH_3O		Cl	Cl	H	H	H	F	6
70	CH_3O	CH_3O		Cl	Cl	H	H	H	F	6
71	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	NO_2	H	H	H	H	6
72	CH_3O	CH_3O	i-Pr	Cl	NO_2	H	H	H	H	6
73	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	NO_2	H	H	H	H	5
74	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	NO_2	H	H	H	H	2
75	CH_3O	CH_3O		Cl	NO_2	H	H	H	H	6

Tabela 6

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
76	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	NO_2	OH	H	H	4
77	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	H	NO_2	OH	H	H	2
78	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	H	Br	OCH_3	OCH_3	H	6
79	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	Br	OCH_3	OCH_3	H	5
80	H	CH_3O	CH_3	Cl	F	H	H	H	H	6
81	H	CH_3O	Et	Cl	F	H	H	H	H	6
82	H	CH_3O	n-Pr	Cl	F	H	H	H	H	6
83	H	CH_3O	i-Pr	Cl	F	H	H	H	H	6
84	H	CH_3O	$CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	F	H	H	H	H	6
85	H	CH_3O	n-Pentil	Cl	F	H	H	H	H	5
86	H	CH_3O	n-Hexil	Cl	F	H	H	H	H	5
87	H	CH_3O	n-Heptil	Cl	F	H	H	H	H	5
88	H	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	2
89	H	CH_3O	$(CH_2)_{14}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	1
90	H	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6

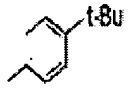
91	H	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6

Tabela 7

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
76	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	NO_2	OH	H	H	4
77	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	H	NO_2	OH	H	H	2
78	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl	H	Br	OCH_3	OCH_3	H	6
79	CH_3O	CH_3O	n-Heptil	Cl	H	Br	OCH_3	OCH_3	H	5
80	H	CH_3O	CH_3	Cl	F	H	H	H	H	6
81	H	CH_3O	Et	Cl	F	H	H	H	H	6
82	H	CH_3O	n-Pr	Cl	F	H	H	H	H	6
83	H	CH_3O	i-Pr	Cl	F	H	H	H	H	6
84	H	CH_3O	$CH_2CH(CH_3)_2$	Cl	F	H	H	H	H	6
85	H	CH_3O	n-Pentil	Cl	F	H	H	H	H	5
86	H	CH_3O	n-Hexil	Cl	F	H	H	H	H	5
87	H	CH_3O	n-Heptil	Cl	F	H	H	H	H	5
88	H	CH_3O	$(CH_2)_{10}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	2
89	H	CH_3O	$(CH_2)_{14}\ CH_3$	Cl	F	H	H	H	H	1

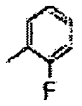
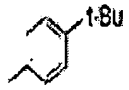
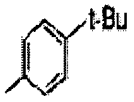
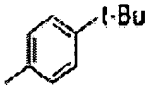
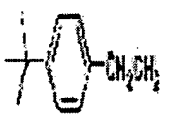
90	H	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6
91	H	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	6

Tabela 8

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
107	OCH_2 O		CH_3	Cl	H	H	CF_3	H	H	6
108	OCH_2 O		$(CH_2)_6$ CH_3	Cl	H	H	CF_3	H	H	4
109	OCH_2 O		$(CH_2)_{14}$ CH_3	Cl	H	H	CF_3	H	H	1
110	OCH_2 O			Cl	H	H	CF_3	H	H	6
111	OCH_2 O		CH_3	Cl	H	H	F	F	H	6
112	OCH_2 O		$(CH_2)_6$ CH_3	Cl	H	H	F	F	H	4
113	OCH_2 O		$(CH_2)_{14}$ CH_3	Cl	H	H	F	F	H	1
114	OCH_2 O			Cl	H	H	F	F	H	6
115	CH_3 OCONH		$(CH_2)_{10}$ CH_3	Br	F	H	t-Bu	H	H	2
116	EtOCO NCH_3	CH_3O	$(CH_2)_{10}$ CH_3	Br	H	H	t-Bu	H	H	4
117	EtOCO NCH_3	H	$(CH_2)_{10}$ CH_3	Br	H	H	CF_3	H	H	4
118	EtOCO NCH_3	H	$(CH_2)_{10}$ CH_3	Br	H	H	H	t-Bu	H	2

119	CH_3NH	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Br	H	H	H	t-Bu	H	1
120	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	H	t-BuOCONH		H

Tabela 9

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	Z^5	Atividade Relativa
121	CH_3O	CHO_3	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	H	H	H	NH_3+ Cl	H	2
122	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	H	H	NHCO$_2$Et	NHCO$_2$Et	H	2
123	CH_3O	CH_3O	n-Pr	Cl	H	H	t-Bu	H	H	6
124	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	H	2
125	CH_3O	CH_3O		Cl	H	H	OMe	Ome	H	2
126	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	4
127	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	1
128	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{14}CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	1
129	CH_3O	CH_3O		Br	H	H	CF_3	H	H	4
130	CH_3O	CH_3O		Cl	F	F	F	F	F	4

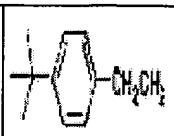
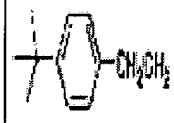
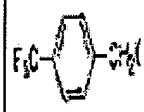
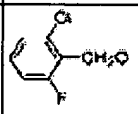
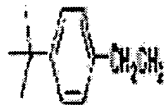
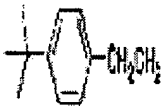
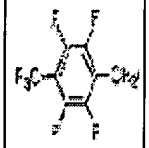
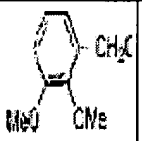
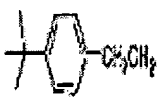
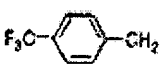
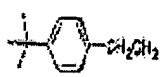
131	CH_3O	CH_3O		Cl	F	F	CF3	F	F	4
132	CH_3O	CH_3O		Cl		OMe	H	H	H	1
133	CH_3O	CH_3O		Cl		OMe	H	H	H	1
134	CH_3O	CH_3O		Cl	$O(CH_2)_7CH_3$	OMe	H	H	H	1
135	CH_3O	CH_3O		Cl		OMe	H	H	H	2
136	CH_3O	CH_3O		Cl		OMe	H	H	H	4
137	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	CF_3	H	H	1
138	CH_3O	CH_3O	CH_3	Cl		OMe	H	H	H	6

Tabela 10

Composto No.	R^1	R^2	R^3	X	z^1	z^2	z^3	z^4	z^5	Atividade Relativa
139	CH_3O	CH_3O	n-Pr	Cl	F	H	H	H	Cl	6
140	CH_3O	CH_3O	Me	Cl	F	H	H	H	Cl	6
141	CH_3O	CH_3O	H	Cl	F	H	H	H	Cl	6
142	CH_3O	CH_3O	H	Cl	H	H	t-Bu	H	H	6
143	CH_3O	CH_3O	Me	Cl	H	H	t-Bu	H	H	6
144	CH_3O	CH_3O	n-Pr	Cl	H	H	t-Bu	H	H	6
145	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	4
	CH_3O	CH_3O								
146	CH_3O	CH_3O	$(CH_2)_{10}CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	2
147	CH_2O	CH_3O	$(CH_2)_{14}CH_3$	Cl	H	H	t-Bu	H	H	1
148	CH_3O	CH_3O		Cl	$O(CH_2)_t(CH)_3$	OMe	H	H	H	1
149	CH_3O	CH_3O		Cl		OMe	H	H	H	1
150	CH_3O	CH_3O		Cl	F	H	H	H	Cl	1

151	CH_3O	CH_3O		Cl	F	F	CF_3	F	F	1

Os compostos representados acima pela fórmula química (I), onde R^1 e R^2 representam cada grupo metóxi independente; R^3 representa o grupo C_7-C_{15} alquila; Z representa o grupo benzil substituído, são preferidos em um aspecto da eficácia farmacêutica.

Ainda outro objetivo da presente invenção é obter uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, dos derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I) anterior.

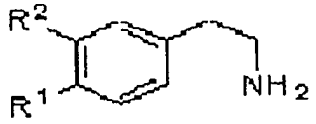
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, dos derivados de sal de isoquinolínio da fórmula química (II) anterior.

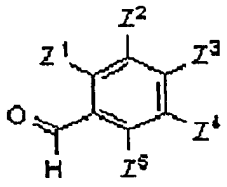
Tais composições podem ser preparadas para comprimido, xarope, injeção ou pomada, e podem também ser administradas por via oral, injeção, administração vaginal ou aplicação dérmica.

A dosagem efetiva pode ser variada dentro da faixa de atividade para os antifúngicos ou da faixa de atividade para hipercolesterolemia e para hiperlipemia, dependendo do tipo ou da quantidade do excipiente ou veículo útil anterior.

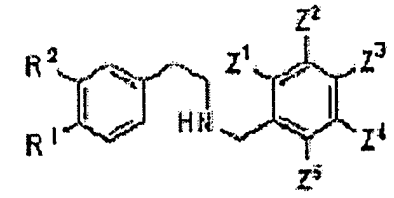
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-

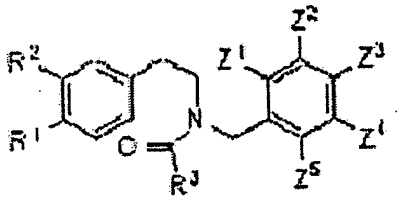
diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um composto da fórmula química (IV) a seguir; □) uma etapa para o preparo da fórmula química (VII) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (VI), que é obtido pela etapa acima, □) com haleto de acila; e □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (VII) que é obtido pela etapa acima □) na presença de um catalisador:





(III) (IV)



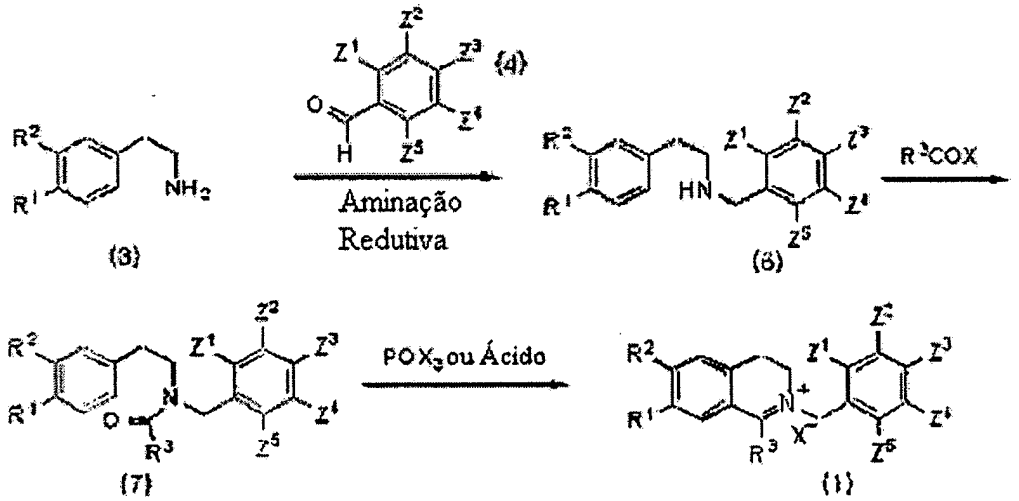


(VI) (VII)

onde R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

Novos compostos, indicados conforme a fórmula química (I) anterior de acordo com a presente invenção, podem ser preparados pelo processo do esquema de reação 1 a seguir:

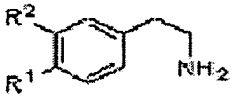
Esquema de Reação 1

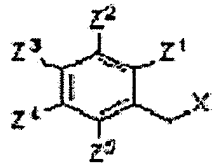


No esquema de reação 1 acima, 1,0 mol de feniletilamina substituída representada pela fórmula química (III) anterior em solvente de metanol e 1,0 mol de benzaldeído substituído da fórmula química (IV) foram aquecidos e resfriados à temperatura ambiente. Em seguida, adicionaram se 0,5 a 1,2 mols de boroidetro de sódio ($NaBH_4$) ao produto resultante, assim, ocorre a reação de aminação redutiva para preparar uma amina secundária representada pela fórmula química (VI). A amina secundária acima obtida dessa forma foi reagida com 1,0 a 1,2 mols de haleto de acila (R^3COX) em um solvente orgânico para preparar a amida apresentada pela fórmula química (VII). Em seguida, a mistura resultante foi reagida na presença de um oxialeto fosferoso, ácido inorgânico, ou ácido de Lewis para

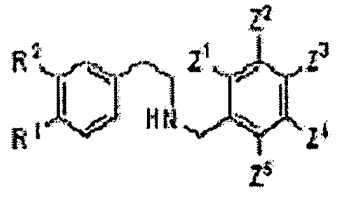
oxialeto fosforoso, ácido inorgânico, ou ácido de Lewis para preparar os compostos representados pelo composto químico (I) acima.

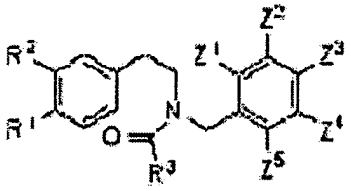
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um composto da fórmula química (V) a seguir; □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VII) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (VI), que é obtido pela etapa acima, □) com haleto de acila; e □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (VII), que é obtido pela etapa acima, □) na presença de um catalisador:





(III) (V)



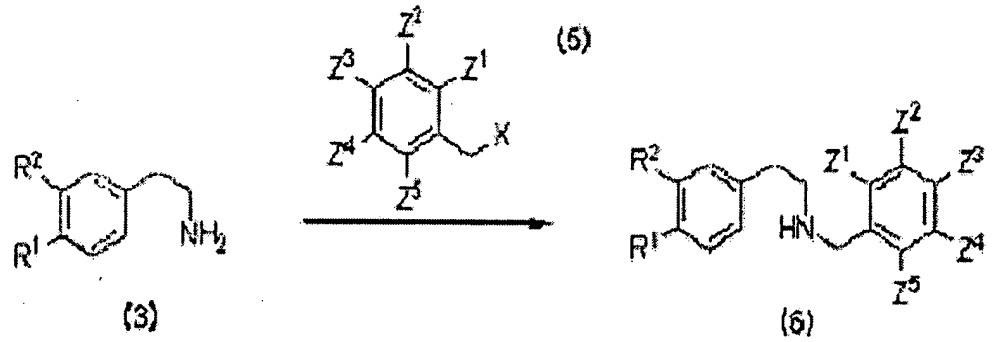


(VI) (VII)

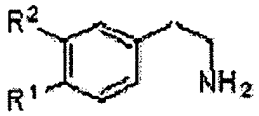
onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, e X^- são conforme definidos acima.

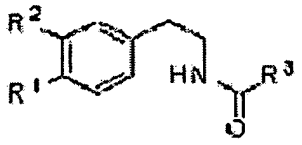
Os compostos representados pela fórmula química (VI), de acordo com o Esquema 1, também podem ser sintetizados sob a condição de reação diferente, de acordo com o Esquema 2 abaixo.

Esquema 2

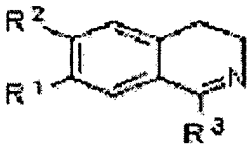


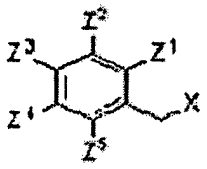
Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, que compreende: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (□) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com haleto de acila; □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (IX) pela reação de um composto da fórmula química(□), que é obtido pela etapa acima, □) na presença de um catalisador; □) uma etapa para a reação de um composto da fórmula química (IX), que é obtido pela etapa acima, □) com um composto da fórmula química (V) a seguir:





(III) (□)



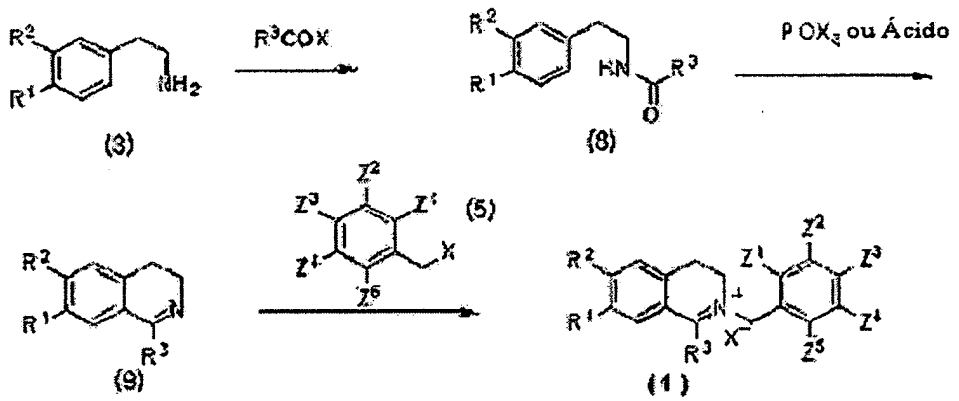


(IX) (V)

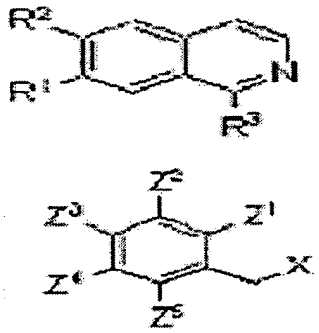
onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

Os novos compostos representados pela fórmula química (I), de acordo com a presente invenção, também podem ser sintetizados sob a condição de reação diferente de acordo com o Esquema 3 abaixo.

Esquema 3



Ainda outro objetivo da presente invenção é obter um processo para o preparo de derivados de sal de isoquinolínio pela reação de um composto da fórmula química (X) a seguir com um composto da fórmula química (V) a seguir:

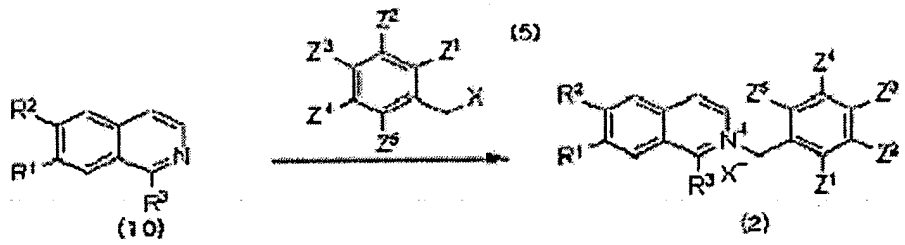


(X) (V)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos acima.

Os novos compostos representados pela fórmula química (II), de acordo com a presente invenção, também podem ser sintetizados sob a condição de reação diferente de acordo com o Esquema 4 abaixo.

Esquema 4



Daqui em diante, os processos de preparação do composto da presente invenção são descrito em mais detalhes com referência aos exemplos a seguir. Os exemplos são

apresentados somente para ilustrar a presente invenção, em vez de limitá-la. Nos exemplos a seguir, os Nos. dos compostos indicam os Números dos Compostos descritos nas Tabelas de 1 a 10.

Exemplo 1: Preparação de cloreto de 2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 1)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 10,43 g de 2-fluorbenzealdeído, sendo aquecido durante 2 a 3 sob refluxo. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se por 1 hora a mistura resultante à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida.

A mistura de reação concentrada foi suspensa em 200 ml de diclorometano, e adicionou-se 200 ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200 ml de diclorometano, e a fase orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para obter *N*-(2'-fluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Dissolveu-se 1,16 g da amina obtida dessa forma em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e adicionou-se lentamente 0,44 g de formiato de etilo à solução para continuar a reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura

resultante foi concentrada sob pressão reduzida para produzir intermediário de amida.

O intermediário bruto foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo, e adicionou-se também 0,56 ml de cloreto de fosforila à solução. Em seguida, a mistura foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e então concentrada sob pressão reduzida e separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,98 g de cloreto de 2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 188° a 189°).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.18(t, 2H), 3.94(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.01(br t, 2H), 5.44(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.11(t, 1H), 7.24(t, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.79(t, 1H), 9.81(s, 1H)

Exemplo 2: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 2)

Para uma solução de 25 ml de 1,2-dicloroetano contendo 1,01 g de *N*-(2-fluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina foi adicionado 0,50 ml de tri-etilamina, seguido pela adição gota a gota de 0,26 ml de cloreto de acetila a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano,

e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,46 ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,02 g de cloreto de 1-metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.03(s, 3H), 3.08(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.01(br t, 2H), 5.35(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.12(dt, 1H), 7.26(dt, 1H), 7.32(s, 1H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.58(dt, 1H)

Exemplo 3: Preparação de cloreto de 1-clorometil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 3)

Cloreto de cloroacetila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 0,84 g de cloreto de l-clorometil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.03(s, 3H), 3.08(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.01(br t, 2H),5.35(s, 2H),6.82(s, 1H),7.12(dt, 1H),7.26(dt, 1H),7.32(s, 1H),7.42-7.44(m, 1H),7.58(dt,1H)

Exemplo 4: Preparação de cloreto de 1-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 4)

Cloreto de propionilo, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 0,96 g de cloreto de 1-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiiso-quinolínio composto sólido (ponto de fusão: 173°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):S 3.03(s, 3H), 3.08(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.01(br t, 2H), 5.35(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.12(dt, 1H), 7.26(dt, 1H), 7.32(s, 1H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.58(dt, 1H)

Exemplo 5: Preparação de cloreto de 1-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 5)

Cloreto de butirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,12 g de cloreto de 1-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.06(t, 3H), 1.32(m, 2H), 1.65(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.35(t, 3H), 3.96(s, 3H),

4.06(s, 3H), 4.08(t, 2H), 5.53(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.10(t, 7.23-7.32(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.75(t, 1H)

Exemplo 6: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 6)

Cloreto de *i*-Butirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,25 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiiso-quinolínio composto sólido (ponto de fusão: 122°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.63(s, 3H), 1.65(s, 3H), 3.02(t, 2H), 3.92(br t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.00(s, 3H), 5.59(s, 2H), 6.83(s, 2H), 7.09-7.15(t, 1H), 7.26-7.30(t, 1H), 7.38(s, 1H), 7.43-7.45(t, 1H), 7.64-7.70(t, 1H)

Exemplo 7: Preparação de cloreto de l-(3-cloropropil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 7)

Cloreto de 4-clorobutirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,15g de cloreto de l-(3-cloropropil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 2.29(br t, 2H), 3.18(t, 2H), 3.68(br t, 2H), 3.84(t, 2H), 3.98(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.09(t, 2H), 5.73(s, 2H), 6.91(s 2H), 7.11(t, 1H), 7.24(t, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.74(t, 1H)

Exemplo 8: Preparação de cloreto de 1-(2-metil)propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 8)

Cloreto de isovaleril, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 0,91 g de cloreto de 1-(2-metil)propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.99(s, 3H), 1.01(s, 3H), 2.02-2.17(m, 1H), 3.23(br t, 2H), 3.36(m, 2H), 3.88(br t, 2H), 3.99(s, 3H), 4.02(s, 3H), 5.6l(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.11(t, 1H), 7.22-7.28(m 1H), 7.38(s, 1H), 7.39-7.44(m, 1H), 7.81(m, 1H)

Exemplo 9: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 9)

Cloreto de caproíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0,88(t, 3H), 1,31(m, 2H), 1,55(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3,21(t, 3H), 3,95(s, 3H), 4,01(s, 3H), 4,20(t, 2H), 5,43(s, 2H), 6,88(s, 1H), 7,12(t, 7.23-7.32(m, 2H), 7.38-7.42(m, 1H), 7,25(t, 1H)

Exemplo 10: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 10)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,13 g de cloreto de l-*n*-hexil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, 3H), 1.26(m, 4H), 1.45(m, 2H), 1.51(m, 2H), 3.14(br t, 2H), 3.30(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.42(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.11(m, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.65(t, 1H)

Exemplo 11: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 11)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,06 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 112 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.26-1.29(m, 6H), 1.46(m, 2H), 1.64(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.32(t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.18(t, 2H), 5.75(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.07-7.13(dt, 1H), 7.22(s, 1H), 7.25-7.29(dt, 1H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.92-7.97(dt, 1H)

Exemplo 12: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 12)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 14H), 1.42(m, 2H), 1.59(m, 2H), 3.17(br t, 2H), 3.32(br t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.07(br t, 2H), 5.51(s, 2H), 6.89(s, 1H), 7.12(t, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.74(m, 1H)

Exemplo 13: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 13)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.22(m, 22H), 1.43(m, 2H), 1.59(m, 2H), 3.18(br t, 2H), 3.32(m2H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.58(s, 2H), 6.88(s, 1H), 7.1 l(t, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.81(m, 1H)

Exemplo 14: Preparação de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 14)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,03 g de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.16-3.19(m, 1H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.62(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.07-4.15(m, 1H), 4.76-4.85(m, 1H), 5.35(d, *J* = 12Hz, 1H), 5.54(d, / = 12Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.07(t, 1H), 7.17(t, 1H), 7.30(t, 1H), 7.38-7.43(q, 1H), 7.45-7.53(m, 2H), 7.68-7.74(m, 1H), 7.85(t, 1H)

Exemplo 15: Preparação de cloreto de l-(2,3-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 15)

Cloreto de 2,3-difluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,03 g de cloreto de l-(2,3-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.18(m, 1H), 3.36(m, 1H), 3.64(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.16(m, 1H), 4.68(m, 1H), 5.30(dd, 2H), 6.42(s, 1H), 7.04-7.10(m, 2H), 7.17(t ,1H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.55-7.56(m, 2H), 8.10(m, 1H)

Exemplo 16: Preparação de cloreto de 1-(2,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 16)

Cloreto de 2,4-difluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,10 g de cloreto de 1-(2,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.10(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.64(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.11(m, 1H), 4.71(m, 1H), 5.31(dd, 2H), 6.42(s, 1H), 6.97-7.06(m, 3H), 7.17(t, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.46(t, 1H), 8.43-8.45(m, 1H)

Exemplo 17: Preparação de cloreto de 1-(3,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 17)

Cloreto de 3,4-difluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,11 g de cloreto de 1-(3,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso (ponto de fusão: 114 a 115 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 3.21(t, 2H), 3.65(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.38(t, 2H), 5.40(s, 2H), 6.38(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.10(t, 1H), 7.22(t, 1H), 7.40-7.53(m, 3H), 7.82-7.87(m, 1H), 8.02(t, 1H)

Exemplo 18: Preparação de cloreto de l-(3,5-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 18)

Cloreto de 3,5-difluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 0,96 g de cloreto de l-(3,5-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 118°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.26(br t, 2H), 3.66(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.34(br t, 2H), 5.32(s, 2H), 6.39(s, 1H), 7.03-7.15(m, 3H), 7.23(s, 1H), 7.39-7.48(m, 1H), 7.52-7.62(m, 2H), 9.06(m, 1H)

Exemplo 19: Preparação de cloreto de l-(3-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 19)

Cloreto de 3-clorobenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,21 g de cloreto de l-(3-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.19-3.27(m, 2H), 3.62(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.27-4.32(m, 1H), 4.51-4.55(m, 1H), 5.45(dd, 2H), 6.38(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.08(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.53(t, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.76(s, 1H), 8.04-8.06(m, 1H)

Exemplo 20: Preparação de cloreto de 1-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 20)

Cloreto de 4-clorobenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,23 g de cloreto de 1-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.16(t, 2H), 3.63(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.39(t, 2H), 5.41(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.21(t, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.55-7.65(m, 3H), 7.87-7.90(m, 2H)

Exemplo 21: Preparação de cloreto de 1-(4-*n*-butilfenil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 21)

Cloreto de 4-*n*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,31 g de cloreto de 1-(4-*n*-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 147 a 149 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.96(t, 3H), 1.35-1.40(m, 2H), 1.63-1.67(m, 2H), 2.74(t, 2H), 3.18(br t, 2H), 3.60(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.41(br t, 2H), 5.53(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.03(t, 1H), 7.18(t, 1H), 7.36-7.38(m, 1H), 7.44(d, J = 6 Hz, 2H), 7.62(t, 1H), 7.73(d, J = 6 Hz, 2H)

Exemplo 22: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 22)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,45 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 125 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.39(s, 9H), 3.15(t, 2H), 3.62(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.21(br t, 2H), 5.30(s, 2H), 6.46(s, 1H), 6.88(s, 1H), 7.02-7.08(dt, 1H), 7.17-7.22(dt, 1H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.48-7.54(dt ,1H), 7.60(d, J = 9 Hz, 2H), 7.66(d, J = 9 Hz, 2H)

Exemplo 23: Preparação de cloreto de 1-(3-trifluormetilfenil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 23)

Cloreto de 4-trifluormetilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,11 g de cloreto de l-(3-trifluormetilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.17(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.58(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.13(m, 1H), 4.7l(m, 1H),5.25(d, 1H), 5.48(d, 1H), 6.30(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.06(t, 1H), 7.19(t, 1H), 7.34-7.42(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87-8.01(m, 2H), 8.61(m, 1H)

Exemplo 24: Preparação de cloreto de 1-(2-fluorfenil)metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 24)

Cloreto de (2-fluorfenil)acetila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,03 g de cloreto de 1-(2-fluorfenil)metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.23(t, 2H), 3.79(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.20(t, 2H), 4.99(s, 2H), 5.70(s, 2H), 6.77-6.84(m, 2H), 6.93-7.10(m,3H), 7.16(dt, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.33-7.38(m, 1H), 7.65(dt, 1H)

Exemplo 25: Preparação de cloreto de 1-(2,4-diclorofenil)metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 25)

Cloreto de (2,4-diclorofenil)acetila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 2, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 2, para obter 1,24 g de cloreto de 1-(2,4-diclorofenil)metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso (ponto de fusão? 182 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.21(br t, 2H), 3.81(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.21 (br t, 2H), 4.94(s, 2H), 5.75(s, 2H), 6.73-6.77(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.89(t, 1H), 7.10(t, 1H), 7.19(t, 1H), 7.29(s, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.71(t, 1H)

Exemplo 26: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 26)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 13,9 g de a,a,a-triflúor tolualdeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob refluxo. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se por 1 hora a mistura resultante à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida.

A mistura de reação concentrada foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200 ml de diclorometano, e a fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para obter *N*-(4'-trifluormetilfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano de 1,36 g da amina obtida dessa forma, adicionou-se lentamente 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes

com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,21 g de cloreto de l-metil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 115 a 120 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.01(s, 3H), 3.13(br t, 2H), 3.95(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.06(br t, 2H), 5.50(s, 2H), 6.82(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.66(d, 2H)

Exemplo 27: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 27)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,36 g de *N*-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,65g de cloreto de caproíla à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase

aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.88(t, 3H), 1.25-1.46(m, 4H), 1.72(m, 2H), 3.21(t, 2H), 3.29(t, 2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.20(t, 2H), 5.8l(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.59-7.71 (dd, J = 7.8 Hz, 4H)

Exemplo 28: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 28)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 27, para obter 1,13g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.81(t, 3H), 1.16-1.22(m, 6H), 1.25(m, 2H), 1.34(m, 2H), 3.16(br t, 2H), 3.25(q, 2H), 3.91(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.13(br t, 2H), 5.55(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.54(d, J = 9 Hz, 2H), 7.63(d, J= 9 Hz, 2H)

Exemplo 29: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 29)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 27, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.87(t, 3H), 1.21(m, 14H), 1.42(m, 2H), 1.60(m, 2H), 3.12(br t, 2H), 3.21(br t, 2H), 3.93(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.04(br t, 2H), 5.52(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.68(m, 2H)

Exemplo 30: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 30)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 27, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.88(t, 3H), 1.25(m, 22H), 1.46(m, 2H), 1.66(m, 2H), 3.17(br t, 2H), 3.22(m2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.10(br t, 2H), 5.56(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.52-7.54(d, J = 6 Hz, 2H), 7.70-7.72(d, J = 6 Hz, 2H)

Exemplo 31: Preparação de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 31)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 27, para obter 0,98 g de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.10(br t, 2H), 3.61(s, 3H), 3.99(br t, 2H), 4.02(s, 3H), 5.20(d, J = 15 Hz, 1H), 5.51(d, J = 15 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.96(s, 1H) 7.26-7.34(m, 1H), 7.51-7.65(m, 6H), 8.37(s, 1H)

Exemplo 32: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 32)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 27, para obter 1,32 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 119 a 124 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.38(s, 9H), 3.20(br t, 2H), 3.62(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.29(br t, 2H), 5.38(s, 2H), 6.46(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.44(m, 2H), 7.61-7.68(m, 6H)

Exemplo 33: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-67-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 33)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 11,4 g de *p*-anisaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200 ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(4'-metoxifenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Dissolveu-se 1,36 g da amina obtida dessa forma em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e sendo adicionado 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, dando continuidade à reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de

reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1) como um solvente eluente, para obter 1,06 g de cloreto de 1-metil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.04(s, 3H), 3.06(br t, 2H), 3.78(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.01 (br t, 2H), 5.30(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.90(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.32(d, 2H)

Exemplo 34: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 34)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,21 g de *N*-(4-metoxifenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,64g de cloreto de caproíla à

mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1) como um solvente eluente, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.89(t, 3H), 1.34-1.47(m, 4H), 1.67(m, 2H), 3.14(t, 2H), 3.31(t, 2H), 3.81(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.09(t, 2H), 5.40(s, 2H), 6.90(s, 1H), 6.92-6.95(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.33-7.36(m, 2H)

Exemplo 35: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 35)

Cloreto de 397heptanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 34, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 34, para obter 1,13 g de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(4-metilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.90(t, 3H), 1.21-1.44(m, 6H), 1.73(m, 2H), 3.17(br t, 2H), 3.32(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.13(br t, 2H), 5.52(s, 2H), 6.84(s, 1H), 6.93-6.95(d7.8 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.35-7.37(d, J = 7.8 Hz, 2H)

Exemplo 36: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 36)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 34, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 34, para obter 1,17 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-metilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.87(t, 3H), 1.21-1.25(m, 6H), 1.47(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.15(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.13(br t, 2H), 5.16(s, 2H), 6.91-6.98(m, 4H), 7.28-7.35(m, 2H)

Exemplo 37: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 37)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 34, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 34, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-

metilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.24(m, 14H), 1.47(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.15(br t, 2H), 3.21(br t, 2H), 3.81(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.48(s, 2H), 6.89(s, 1H), 6.91-6.94(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 7.34-7.37(d, J = 8.1 Hz, 2H)

Exemplo 38: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(4-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 38)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 34, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 34, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 22H), 1.48(m, 2H), 1.71(m, 2H), 3.15(br t, 2H), 3.30(m2H), 3.82(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.13(br t, 2H), 5.52(s, 2H), 6.84(s, 1H), 6.92-6.95(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.34-7.37(d, J = 8.8 Hz, 2H)

Exemplo 39: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 39)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 11,9 g de 3,4-difluorbenzaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob

refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(3',4'-difluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Dissolveu-se 1,23 g da amina obtida dessa forma em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e sendo adicionado 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, dando continuidade à reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura

ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,17 g de cloreto de l-metil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 88 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.03(s, 3H), 3.14(t, 2H), 3.97(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.04(br t, 2H), 5.42(s, 2H), 6.8 l(s, 1H), 7.14-7.24(m, 4H), 7.32(s, 1H)

Exemplo 40: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 40)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,23 g de *N*-(3',4'difluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de tri-etilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,46ml de cloreto de i-butirila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi

aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,97 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.60(s, 3H), 1.62(s, 3H), 3.11(br t, 2H), 3.39(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.12(br t, 3H), 5.63(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.12-7.24(m, 2H), 7.55-7.61(m, 1H)

Exemplo 41: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 41)

Cloreto de caproíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,10 g de cloreto de l-*n*-pentil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.25-1.48(m, 4H), 1.69(m, 2H), 3.20(t, 2H), 3.38(t, 2H), 3.97(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.15(t, 2H), 5.68(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.40-7.46(m, 1H)

Exemplo 42: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 42)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,13 g de cloreto de l-*n*-hexil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.28(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.18(br t, 2H), 3.32(m, 2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.59(s, 2H), 6.91(s, 1H),7.17-7.39(m, 4H)

Exemplo 43: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 43)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,18 g de cloreto de l-*n*-heptil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.87(t, 3H), 1.26(m, 6H), 1.47(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.29(m, 2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.14(m, 2H), 5.60(s, 2H), 6.88(s, 1H)7.18-7.31(m, 4H)

Exemplo 44: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 44)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo

descrito no Exemplo 40, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0,87(t, 3H), 1,23(m, 14H), 1,45(m, 2H), 1,62(m, 2H), 3,14(br t, 2H), 3,24(br t, 2H), 3,93(s, 3H), 3,99(s, 3H), 4,05(br t, 2H), 5,43(s, 2H), 6,87(s, 1H), 7,12(t, 1H), 7,22-7,27(m, 4H)

Exemplo 45: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 45)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 27, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,09 g de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.79(t, 3H), 1.15-1.20(m, 4H), 1.24(m, 2H), 1.32(m, 2H), 3.14(br t, 2H), 3.24(q, 2H), 3.90(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.50(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.53(d, J = 9 Hz, 2H), 7.62(d, J= 9 Hz, 2H)

Exemplo 46: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 46)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-

pentadecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.25(m, 22H), 1.49(m, 2H), 1.66(m, 2H), 3.20(t, 2H), 3.34(t, 2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.18(t, 2H), 5.73(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.18-7.27(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.32-7.42(m, 2H)

Exemplo 47: Preparação de cloreto de 1-*n*-fluorfenil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 47)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,02 g de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(3,4-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso (ponto de fusão: 77 a 79 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.10(m, 2H), 3.62(s, 3H), 3.89(m, 2H), 4.02(s, 3H), 5.12(d, J = 15 Hz, 1H), 5.60(d, J= 15 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.86(s, 1H), 7.15-7.23(3H), 7.32-7.38(t, 1H), 7.52-7.57(t, 1H), 7.71-7.73(q, 1H), 8.47(t, 1H)

Exemplo 48: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 48)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de isobutirila do Exemplo 40, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 40, para obter 1,41 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 97°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.39(s, 9H), 3.20(br t, 2H), 3.61(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.13(br t, 2H), 5.13(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.88-6.92(m, 1H), 6.96-7.05(m, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.61-7.70(m, 4H)

Exemplo 49: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 49)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 11,8 g de 2-clorobenzaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(2'-clorofenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Dissolveu-se 1,22 g da amina obtida dessa forma em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e sendo adicionado 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação

à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,98g de cloreto de l-metil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.03(s, 3H), 3.11(br t, 2H), 3.83(br t, 2H), 3.98(s, 6H), 5.59(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.28-7.45(m, 4H), 7.78(m, 1H)

Exemplo 50: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 50)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,22g de *N*-(2'-clorofenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de tri-etilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,96ml de cloreto de caproíla à

mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1) como um solvente eluente, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.31-1.45(m, 4H), 1.66(m, 2H), 3.21(t, 2H), 3.37(t, 2H), 3.96(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.02(t, 2H), 5.60(s, 2H), 6.96(s, 1H), 7.31-7.44(m, 4H), 7.77(m, 1H)

Exemplo 51: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 51)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 50, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 50, para obter 1,13 g de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, 3H), 1.28(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.64(m, 2H), 3.20(br t, 2H), 3.29(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.54(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.36-7.44(m, 3H), 7.73-7.75(m, 1H)

Exemplo 52: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 52)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 50, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 50, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.21-1.28(m, 6H), 1.50(m, 2H), 1.75(m, 2H), 3.19(br t, 2H), 3.34(m, 2H), 3.96(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.02(br t, 2H), 5.77(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.41-7.43(m, 3H), 8.00(m, 1H)

Exemplo 53: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 53)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 50, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 50, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-

clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.24(m, 14H), 1.47(m, 2H), 1.68(m, 2H), 3.19(br t, 2H), 3.30(br t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.03(br t, 2H), 5.53(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 7.72(m, 1H)

Exemplo 54: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 54)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 50, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 50, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.25(m, 22H), 1.48(m, 2H), 1.73(m, 2H), 3.16(br t, 2H), 3.30(m2H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.05(br t, 2H), 5.54(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.41-7.47(m, 3H), 7.72-7.78(m, 1H)

Exemplo 55: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 55)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 50, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 50, para obter 1,21 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-clorofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 117°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.39(s, 9H), 3.09(br t, 2H), 3.62(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.29(br t, 2H), 5.57(s, 2H), 6.49(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.35(m, 3H), 7.65(d, 2H), 7.78-7.80(m, 3H)

Exemplo 56: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 56)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 11,9 g de 2,6-difluorbenzaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(3',4'-difluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,23 g da amina obtida dessa forma, adicionou-se lentamente 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e

agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,12 g de cloreto de 1-metil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.00(s, 3H), 3.02(br t, 2H), 3.84(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.90(s, 3H), 5.41(s, 2H), 7.13(s, 1H), 7.27(t, 2H), 7.56(s, 1H), 7.57-7.65(m, 1H)

Exemplo 57: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 57)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,23 g de *N*-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de tri-etilamina. Em

seguida, adicionou-se lentamente 0,96ml de cloreto de caproíla à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1) como um solvente eluente, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.27-1.36(m, 2H), 1.40-1.45(m, 2H), 1.50-1.56(m, 2H), 3.22(t, 2H), 3.36(t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.24(t, 2H), 5.60(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.01-7.06(m 2H), 7.29(s, 1H), 7.42-7.47(m, 1H)

Exemplo 58: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 58)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 57, para obter 1,13 g de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 198 a 199 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.27(m, 4H), 1.44(m, 2H), 1.54(m, 2H), 3.22(t, 2H), 3.34(t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.22(t, 2H), 5.59(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.40-7.51(m, 1H)

Exemplo 59: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 59)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 57, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 14H), 1.43(m, 2H), 1.51(m, 2H), 3.20(br t, 2H), 3.32(br t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.27(br t, 2H), 5.56(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.03(t, 2H), 7.27(s, 2H), 7.42-7.47(m, 1H)

Exemplo 60: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 60)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 57, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 104 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 22H), 1.43(m, 2H), 1.52(m, 2H), 3.22(br t, 2H), 3.34(m 2H), 3.94(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.22(br t, 2H), 5.57(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.41-7.48(m, 1H)

Exemplo 61: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 61)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 57, para obter 1,18 g de cloreto de 1*n*-heptil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.85(t, 3H), 1.20(m, 6H), 1.39(m, 4H), 3.18(br t, 2H), 3.30(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.20(m, 2H), 5.48(s, 2H), 6.97(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.40-7.44(m, 1H)

Exemplo 62: Preparação de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 62)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 57, para obter 0,94 g de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-2-

(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 79 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.29(m, 2H), 3.61(s, 3H), 4.04(s, 6H), 4.12-4.14(m, 1H), 4.63-4.82(m, 1H), 5.27(d, J = 15 Hz, 1H), 5.37(d, J = 15 Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.92-7.00(m, 3H), 7.27(t, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.54(t, 1H), 7.70-7.72(m, 1H), 8.32(t, 1H)

Exemplo 63: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 63)

Cloreto de 4-t-butilbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 57, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 57, para obter 1,23 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2,6-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 85 a 87 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.37(s, 9H), 3.24(t, 2H), 3.55(s, 6H), 4.00(s, 3H), 4.33(t, 2H), 5.29(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.89(t, 2H), 7.10(s, 1H), 7.27-7.36(m, 1H), 7.62(m, 4H)

Exemplo 64: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 64)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 13,49g de 2-cloro-6-fluorbenzaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob

refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,30 g da amina obtida dessa forma, adicionou-se 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura

ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,06g de cloreto de l-metil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.10(br t, 2H), 3.17(s, 3H), 3.88(br t, 2H), 3.99(s, 6H), 5.55(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.31-7.34(d, 1H), 7.39-7.46(m, 2H)

Exemplo 65: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 65)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,30 g de *N*-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,46ml de cloreto de i-butirila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi

aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,89 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso (ponto de fusão: 116 a 118 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.60(s, 3H), 1.62(s, 3H), 3.10(br t, 2H), 3.93(s, 3H), 3.96(br s, 3H), 4.01(s, 3H), 5.64(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.13(t, 1H), 7.36-7.44(m, 3H)

Exemplo 66: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 66)

Cloreto de caproíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 65, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 65, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.25-1.47(m, 4H), 1.60(m, 2H), 3.21(t, 2H), 3.37(t, 2H), 3.96(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.06(t, 2H), 5.64(s, 2H), 7.02(s, 1H), 7.16(t 1H), 7.34-7.37(m, 2H), 7.42-7.49(m, 1H)

Exemplo 67: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 67)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 65, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 65, para obter 0,91 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiiso-quinolínio composto sólido (ponto de fusão: 170 a 172 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.85(t, 3H), 1.23(m, 6H), 1.40(m, 2H), 1.52(m, 2H), 3.02(t, 2H), 3.36(m, 2H), 3.74(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.57(s, 2H), 7.15(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.51-7.60(m, 2H)

Exemplo 68: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 68)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 65, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 65, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 14H), 1.43(m, 2H), 1.56(m, 2H), 3.20(br t, 2H), 3.33(br t, 2H), 3.94(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.10(br t, 2H), 5.66(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.13(t, 1H), 7.29-7.43(m, 4H)

Exemplo 69: Preparação de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 69)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 65, foi tratado pelo mesmo processo

descrito no Exemplo 65, para obter 0,92 g de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 140 a 142 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.23(t, 2H), 3.63(s, 3H), 3.99(br t, 2H), 4.05(s, 3H), 5.26(d, *J* = 15 Hz, 1H), 5.47(d, *J*= 15 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.08(t, 1H), 7.29(t, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.55(t, 1H), 7.68-7.79(m, 1H), 8.16(t, 1H)

Exemplo 70: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 70)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 65, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 65, para obter 1,21 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 98 a 100 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.40(s, 9H), 3.12(t, 2H), 3.63(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.19(t, 2H), 5.35(s, 2H), 6.47(s, 1H0, 6.98(s, 1H), 7.06(t, 1H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.31-7.40(m, 1H), 7.58-7.64(m, 4H)

Exemplo 71: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 71)

Para 250 ml de solução de metanol contendo 14,50 g de 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 12,69 g de 2-

nitrobenzaldeído, sendo então aquecido durante 2 a 3 sob refluxo e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,03 g de boroidreto de sódio à mistura de reação obtida acima em banho de gelo, agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente, e removeu-se o metanol da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação foi suspensa em 200ml de diclorometano, e adicionou-se 200ml de água destilada à suspensão. As fases foram separadas para obter a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 200ml de diclorometano, e a fase orgânica separada dessa forma foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida para preparar *N*-(2'-nitrofenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, quantitativamente.

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,30 g da amina obtida dessa forma, adicionou-se 0,56 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi

aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,92 g de cloreto de l-metil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 130 a 132 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 2.88(s, 3H), 3.13(t, 2H), 3.89(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.96(t, 2H), 5.67(s, 2H), 7.19(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.71(t, 1H), 7.83(t, 1H), 8.28(d, 1H)

Exemplo 72: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 72)

Para 25 ml de solução de 1,2-dicloroetano contendo 1,27g de *N*-(2'-nitrofenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina, adicionou-se 0,50 ml de tri-etilamina. Em seguida, adicionou-se lentamente 0,46ml de cloreto de *i*-butirila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,56ml de cloreto de

fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,81 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 138 a 150 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.46(s, 3H), 1.48(s, 3H), 3.14(br t, 2H), 3.60(m, 1H), 3.68(br t, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 5.67(s, 2H), 7.25(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.58 7.64(m, 1H), 7.66-7.73(m, 1H), 7.78-7.86(m, 1H), 8.26-8.33(m, 1H)

Exemplo 73: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 73)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 72, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 72, para obter 0,80 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiiso-quinolínio composto sólido (ponto de fusão: 145 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.27-1.21(m, 6H), 1.24(m, 2H), 1.78(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.33(m, 2H), 3.89(t, 2H), 3.96(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.07(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.68(t, 1H), 7.87(t, 1H), 8.18(d, 1H), 8.48(d, 1H)

Exemplo 74: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 74)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de *i*-butirila do Exemplo 72, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 72, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.25(m, 14H), 1.49(m, 2H), 1.76(m, 2H), 3.17(br t, 2H), 3.34(br t, 2H), 3.87(br t, 2H), 3.93(s, 3H), 4.00(s, 3H), 6.07(s, 2H), 6.83(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.67(t, 1H), 7.86(dt, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17-8.19(dd, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41-8.44(d, 1H)

Exemplo 75: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 75)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de i-butirila do Exemplo 72, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 72, para obter 1,02 g de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 78 a 80 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.38(s, 9H), 3.11(t, 2H), 3.63(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.12(t, 2H), 5.86(s, 2H), 6.50(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.61-7.66(m, 3H), 7.79-7.82(m, 3H), 8.12(d, 1H), 8.24(d, 1H)

Exemplo 76: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-hidróxi-3-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 76)

4-Hidróxi-3-nitrobenzaldeído, em vez do 2-nitrobenzaldeído do Exemplo 71, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 71, para obter *N*-(4-hidróxi-3-nitrofenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina. Em seguida, a anima foi tratada empregando cloreto de octanoíla em vez de cloreto de acetila pelo mesmo processo descrito no Exemplo 71, para obter 0,94 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-hidróxi-3-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 189 a 190 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.80(t, 3H), 1.15-1.21(m, 6H), 1.28(m, 2H), 1.41(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.97(t, 2H), 5.40(s, 2H), 6.99(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.92(d, 1H)

Exemplo 77: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-hidróxi-3-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 77)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de octanoíla do Exemplo 72, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 72, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(4-hidróxi-3-nitrofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.22(m, 14H), 1.45(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.28(br t, 2H), 3.64(br t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.20(br t, 2H), 5.02(br s, 1H),

5.68(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.09(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.00(m, 1H)

Exemplo 78: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(3-bromo-4,5-dimetóxi)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 78)

3-bromo-4,5-dimetoxibenzaldeído, em vez do 2-nitrobenzaldeído do Exemplo 71, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 71, para obter *N*-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)metil-3,4-dimetoxifenetilamina. Em seguida, a amina foi tratada empregando cloreto de acetila pelo mesmo processo descrito no Exemplo 71, para obter 0,63 g de cloreto de 1-metil-2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.03(s, 3H), 3.10(br t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.03(br t, 2H), 5.32(s, 2H), 6.89(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.38(s, 1H)

Exemplo 79: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 79)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 78, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 78, para obter 0,75 g de cloreto de l-*n*-heptil-2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.27(m, 6H), 1.48(m 2H), 1.64(m, 2H), 3.17(br t, 2H), 3.30(m, 2H), 3.44(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.16(br t, 2H), 5.57(s, 2H), 6.87(s, 1H), 6.91(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.37(s, 1H)

Exemplo 80: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 80)

9,97 g de 3-metoxifenetilamina, em vez do 3,4-dimetoxifenetilamina do Exemplo 1, foram tratados pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para sintetizar 0,82 g de *N*-(2-fluorfenil)metil-3-metoxifenetilamina. Dissolveu-se a mistura resultante em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se gota a gota lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,46 ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura

ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,78 g de cloreto de l-metil-2-(2-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.08(s, 3H), 3.08(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.11(m, 2H), 5.72(s, 2H), 6.8 l(d, 1H, J=2.0 Hz), 6.96(dd, 1H, J=2.0, 8.4 Hz), 7.1 l(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.86(m, 2H)

Exemplo 81: Preparação de cloreto de 1-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 81)

Cloreto de propionila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 0,96 g de cloreto de l-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiiso-quinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.37(t, 3H), 3.13(t, 2H), 3.40(q, 2H), 3.95(s, 3H), 4.15(t, 2H), 5.69(s, 2H), 6.95(m, 2H), 7.09(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.89(m, 1H)

Exemplo 82: Preparação de cloreto de 1-*n*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 82)

Cloreto de *N*-butirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,12 g de cloreto de 1-*n*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metóxi-isoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.04(t, 3H), 1.65(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.35(t, 3H), 3.96(s, 3H), 4.08(t, 2H), 5.51(s, 2H), 6.94(m, 2H), 7.10(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.75(m, 2H)

Exemplo 83: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 83)

O cloreto de isobutirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,25 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiiso-quinolínio composto oleoso (ponto de fusão: 102°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.59(d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.51(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.66(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.07(m, 2H), 5.66(s, 2H), 6.91(m, 2H), 7.09(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.97(m, 1H)

Exemplo 84: Preparação de cloreto de 1-(2-metil)propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 84)

Cloreto de isovaleril, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 80, para obter 0,91 g de cloreto de l-(2-metil)propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.99(s, 3H), 1.01(s, 3H), 2.17(m, 1H), 3.24(br t, 2H), 3.38(m, 2H), 3.87(br t, 2H), 3.94(s, 3H), 5.65(s, 2H), 6.87(d, 1H, J=2.1 Hz), 6.97(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.24(m 1H), 7.38(m, 1H), 7.81(m, 2H)

Exemplo 85: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 85)

Cloreto de caproíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,10 g de cloreto de l-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.47(m, 4H), 1.55(m, 2H), 3.16(t, 2H), 3.21(t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.20(t, 2H), 5.45(s, 2H), 6.89(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.67(m, 2H)

Exemplo 86: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 86)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,13 g de cloreto de l-*n*-hexil-2-(2-

fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiiso-quinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.24(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.53(m, 2H), 3.14(br t, 2H), 3.30(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.11(br t, 2H), 5.49(s, 2H), 6.89(d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 6.95(m, 1H) 7.1 l(m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.77(m, 2H)

Exemplo 87: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 87)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,06 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 1.23(m, 6H), 1.42(m, 2H), 1.57(m, 2H), 3.18(t, 2H), 3.27(t, 2H), 3.93(s, 3H), 4.23(t, 2H), 5.54(s, 2H), 6.89(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.95(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.81(m, 2H)

Exemplo 88: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 88)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-

fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.22(m, 14H), 1.41(m, 2H), 1.56(m, 2H), 3.14(br t, 2H), 3.32(br t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.11(br t, 2H), 5.51(s, 2H), 6.89(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95(dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.12(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.86(m, 2H)

Exemplo 89: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 89)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,07 g de cloreto de l-n-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-dimetoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, 3H), 1.24(m, 22H), 1.42(m, 2H), 1.59(m, 2H), 3.18(br t, 2H), 3.32(m2H), 3.95(s, 3H), 4.12(br t, 2H), 5.55(s, 2H), 6.89(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.83(m, 2H)

Exemplo 90: Preparação de cloreto de 1-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No.90)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,03 g de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-

(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metóxi-isoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 2.99(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.09(m, 1H), 4.86(m, 1H), 5.35(d, 1H, J=11.7 Hz), 5.60(d, 1H, J=11.7 Hz), 6.78(m, 1H), 6.88(m, 1H), 7.07(m, 2H), 7.17(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.67(m, 1H), 8.45(m, 1H)

Exemplo 91: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio (Composto No. 91)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 80, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 80, para obter 1,45 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6-metoxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.39(s, 9H), 3.16(m, 2H), 3.92(s, 3H), 4.23(m, 2H), 5.33(s, 2H), 6.79(dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.05(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.59(m, 5H)

Exemplo 92: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 92)

9,97 g de 3-metilenodioxifenetilamina, em vez do 3,4-dimetoxifenetilamina do Exemplo 1, foram tratados pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para sintetizar 0,82 g de *N*-(2'-fluorfenil)metil-3,4-metilenodioxifenetilamina. Dissolveu-

se a mistura resultante em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se gota a gota lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,46 ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,78 g de cloreto de l-metil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.08(s, 3H), 3.08(m, 2H), 4.11(m, 2H), 5.72(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.96(s, 1H), 7.11(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.44(m, 1H), 7.86(m, 2H)

Exemplo 93: Preparação de cloreto de 1-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 93)

Cloreto de propionila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 0,96 g de cloreto de l-etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metoxiiso-quinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.36(t, 3H), 3.13(t, 2H), 3.37(m, 2H), 4.15(m, 2H), 5.69(s, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.01(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.87(m, 1H)

Exemplo 94: Preparação de cloreto de 1-*n*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 94)

Cloreto de *n*-butirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,12 g de cloreto de 1-*n*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metóxi-isoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.01(t, 3H), 1.32(s, 2H), 1.64(m, 2H), 3.16(m, 2H), 4.08(m, 2H), 5.55(s, 2H), 6.12(s, 2H), 6.94(m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.75(m, 2H)

Exemplo 95: Preparação de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 95)

O cloreto de *i*-butirila, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 92, para obter 1,25 g de cloreto de 1-*i*-propil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metileno-dioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 114 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.57(d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.50(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.67(m, 1H), 5.63(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.91(m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.97(m, 1H)

Exemplo 96: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 96)

Cloreto de hexanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-pentil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metileno-dioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.49(m, 4H), 1.54(m, 2H), 3.14(m, 2H), 3.21(m, 2H), 4.23(m, 2H), 5.48(s, 2H), 6.09(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.14(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.78(m, 1H)

Exemplo 97: Preparação de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 97)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,10 g de cloreto de 1-*n*-hexil-2-(2-

fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metoxiiso-quinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.24(m, 4H), 1.44(m, 2H), 1.51(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.28(m, 2H), (4.12m, 2H), 5.51(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.1 l(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.84(m, 1H)

Exemplo 98: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 98)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,06 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metileno-dioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 94 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H), 1.23(m, 6H), 1.42(m, 2H), 1.54(m, 2H), 3.15(t, 2H), 3.24(t, 2H), 4.04(m, 2H), 5.56(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.94(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.81(m, 1H)

Exemplo 99: Preparação de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 99)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,16 g de cloreto de 1-*n*-undecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.23(m, 14H), 1.41(m, 2H), 1.56(m, 2H), 3.14(m, 2H), 3.32(m, 2H), 4.10(m, 2H), 5.57(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.12(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.86(m, 1H)

Exemplo 100: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 100)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metileno-dioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H), 1.22(m, 22H), 1.43(m, 2H), 1.59(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.32(m2H), 4.12(m, 2H), 5.55(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.89(s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.83(m, 2H)

Exemplo 101: Preparação de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 101)

Cloreto de 2-fluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,03 g de cloreto de l-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.18(m, 1H), 3.39(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.83(m, 1H), 5.35(d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.54(d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.11(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.07(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.85(m, 1H)

Exemplo 102: Preparação de cloreto de l-(3,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 102)

Cloreto de 3,4-difluorbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,11 g de cloreto de l-(3,4-difluorfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.22(t, 2H), 4.38(t, 2H), 5.42(s, 2H), 6.09(s, 2H), 6.38(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.11(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.49(m, 3H), 7.85(m, 1H), 8.02(m, 1H)

Exemplo 103: Preparação de cloreto de l-(3-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 103)

Cloreto de 3-clorobenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,21 g de cloreto de l-(3-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.24(m, 2H), 4.30(m, 1H), 4.53(m, 1H), 5.45(dd, 2H), 6.09(s, 2H), 6.41(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.08(t, 1H), 7.20(t, 1H), 7.41(m, 1H), 7.52(t, 1H), 7.63(m, 2H), 7.76(s, 1H), 8.05(m, 1H)

Exemplo 104: Preparação de cloreto de l-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 104)

Cloreto de 4-clorobenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,23 g de cloreto de 1-(4-clorofenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.17(t, 2H), 4.37(t, 2H), 5.45(s, 2H), 6.1 l(s, 2H), 6.45(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.21(t, 1H), 7.38(m, 1H), 7.60(m, 3H), 7.89(m, 2H)

Exemplo 105: Preparação de cloreto de l-(4-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 105)

Cloreto de 4-*n*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,31 g de cloreto de l-(4-*n*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenoisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 101 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.94(t, 3H), 1.37(m, 2H), 1.65(m, 2H), 2.74(t, 2H), 3.16(m, 2H), 4.34(m, 2H), 5.53(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.42(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.01(t, 1H),

7.16(t, 1H), 7.37(m, 1H), 7.45(d, *J*= 6.0Hz, 2H), 7.62(t, 1H), 7.73(d, *J* = 6.0Hz, 2H)

Exemplo 106: Preparação de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 106)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 92, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 92, para obter 1,45 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 148 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.39(s, 9H), 3.18(t, 2H), 4.01(t, 2H), 5.33(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.46(s, 1H), 6.88(s, 1H), 7.06(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.51(m , 1H), 7.60(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66(d, *J* = 9.0 Hz, 2H)

Exemplo 107: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 107)

3,4-Metilenodioxifenetilamina, em vez do 3,4-dimetóxi-fenetilamina do Exemplo 26, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 26, para obter *N*-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-metileno-dioxifenetilamina.

Dissolveu-se a mistura resultante em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se gota a gota lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente

durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,46 ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,02 g de cloreto de l-metil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.01(s, 3H), 3.13(m, 2H), 4.04(m, 2H), 5.50(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.82(s, 1H), 9.34(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.66(d, 2H)

Exemplo 108: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 108)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 107, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 107, para obter 1,13 g de cloreto de l-*n*-heptil-2-(4-

trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.82(t, 3H), 1.21(m, 6H), 1.25(m, 2H), 1.34(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.25(m, 2H), 4.10(m, 2H), 5.57(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.99(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.54(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63(d, J = 9.0 Hz, 2H)

Exemplo 109: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 109)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 107, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 107, para obter 1,07 g de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, 3H), 1.23(m, 22H), 1.44(m, 2H), 1.65(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.22(m2H), 4.10(br t, 2H), 5.57(s, 2H), 6.09(s, 2H), 6.84(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.53(d, 2H, J=6.0 Hz), 7.71(d, 2H, 7=6.0 Hz)

Exemplo 110: Preparação de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 110)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de caproíla do Exemplo 107, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 107, para obter 1,32 g de cloreto de l-(4-*t*-butilfenil)-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-

metilenodioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 129 a 132 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.38(s, 9H), 3.20(m, 2H), 4.24(m, 2H), 5.40(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.51(s, 1H), 6.88(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.65(m, 6H)

Exemplo 111: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 111)

3,4-Metilenodioxifenetilamina, em vez do 3,4-dimetoxifenetilamina do Exemplo 39, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 39, para obter *N*-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-metilenodioxifenetilamina. Dissolveu-se a mistura resultante em 25 ml de 1,2-dicloroetano, e adicionou-se 0,50 ml de trietilamina. Em seguida, adicionou-se gota a gota lentamente 0,26 ml de cloreto de acetila à mistura a 0 °C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. A mistura de reação foi lavada com 25 ml de água destilada e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 25 ml de diclorometano, e a fase orgânica assim separada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para sintetizar o intermediário de amida.

O intermediário bruto assim obtido foi dissolvido em 25 ml de acetonitrilo e 0,46 ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 8 horas sob refluxo e resfriada à temperatura

ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 1,17 g de cloreto de l-metil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 88 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 3.01(s, 3H), 3.12(t, 2H), 4.04(t, 2H), 5.42(s, 2H), 6.12(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.14-7.24(m, 4H), 7.32(s, 1H)

Exemplo 112: Preparação de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 112)

Cloreto de octanoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 111, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 107, para obter 1,18 g de cloreto de 1-*n*-heptil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metileno-dioxiisoquinolínio composto oleoso (ponto de fusão: 129 a 132 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): 0.88(t, 3H), 1.24(m, 6H), 1.44(m, 2H), 1.67(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.29(m, 2H), 4.13(m, 2H), 5.63(s, 2H), 6.10(s, 2H), 6.88(s, 1H) 7.18-7.31(m, 4H)

Exemplo 113: Preparação de cloreto de 1-*n*-pentadecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 113)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 111, foi tratado pelo mesmo processo descrito

no Exemplo 111, para obter 1,07 g de cloreto de l-*n*-pentadecil-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto oleoso.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.86(t, 3H), 1.24(m, 22H), 1.47(m, 2H), 1.66(m, 2H), 3.20(t, 2H), 3.34(t, 2H), 4.18(t, 2H), 5.73(s, 2H), 6.1 l(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.24(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.38(m, 2H)

Exemplo 114: Preparação de cloreto de l-(4'-*t*-butilfenil)-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio (Composto No. 114)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de acetila do Exemplo 111, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 111, para obter 1,41 g de cloreto de 1-(4-*t*-butilfenil)-2-(3,4-difluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-metilenodioxiisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 182°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.39(s, 9H), 3.20(m, 2H), 4.13(m, 2H), 5.13(s, 2H), 6.11(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.90(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.67(m, 4H)

Exemplo 115: Preparação de brometo de 7,8-diidro-1-metil-6-(4-*t*-butilfenil)metil-5-undeciloxazolo[4,5-g]isoquinolínio-2(1H)-ona (Composto No. 115)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 356 mg de 7,8-diidro-1-metil-5-undeciloxazolo[4,5-g]isoquinolina-2-(1H)-ona e 227 mg de 1-*t*-butil-4-(bromometil)benzeno. Em seguida, a mistura resultante foi

aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,45 g de brometo de 7,8-diidro-l-metil-6-(4-*t*-butilfenil)metil-5-undeciloxazolo[4,5-g]isoquinolínio-2(1H)-ona (ponto de fusão: 116° C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):S 0.84(t, 3H), 1.21(b, 14H), 1.28(s, 9H), 1.44(b, 2H), 1.67(b, 2H), 3.27(t, 2H), 3.29(t, 2H), 3.48(s, 3H), 4.12(t, 2H), 5.48(s, 2H), 7.28(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.66(s, 1H)

Exemplo 116: Preparação de brometo de 3,4-diidro-7-metóxi-6-(4-*t*-butilfenil)-1-undecilisoquinolínio-6-ilmetilcabamato de etila(Composto No. 116)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 417 mg de 3,4-diidro-7-metóxi-1-undecilisoquinolina-6-ilmetilcabamato de etila e 227 mg de 1-*t*-butil-4-(bromometil)benzeno. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,50 g de brometo de 3,4-diidro-7-metóxi-6-(4-*t*-butilfenil)-1-undecilisoquinolínio-6-ilmetilcabamato(ponto de fusão: 145 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):S 0.84(t, 3H), 1.21(b, 14H), 1.26(t, 3H), 1.28(s, 9H), 1.44(b, 2H), 1.67(b, 2H),

3.27(t, 2H), 3.29(t, 2H), 3.32(s, 3H), 4.12(t, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.48(s, 2H), 7.28(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.66(s, 1H)

Exemplo 117: Preparação de brometo 3,4-diidro-1-undecilisoquinolínio-2-(4-trifluormetilfenil)-6-ilmetilcabamato de etila (Composto No. 117)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 386mg de 3,4-diidro-1-undecilisoquinolina-6-ilmetilcabamato de etila e 195mg de 1-*t*-trifluormetil-4-(bromometil)benzeno. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,40 g de brometo de 3,4-diidro-1-undecilisoquinolínio-2-(4-trifluormetilfenil)-6-ilmetilcabamato de etila composto sólido (ponto de fusão: 127°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.79(t, 3H), 1.18(b, 17H), 1.36(b, 2H), 1.59(b, 2H), 3.02(t, 2H), 3.10(t, 2H), 3.99(t, 2H), 4.13(q, 2H), 5.52(s, 2H), 7.53(d, 2H), 7.62(d, 2H), 7.78(s, 1H), 7.91(d, 1H), 9.89(b, 1H)

Exemplo 118: Preparação de brometo 3,4-diidro-2-(4-*t*-butilfenil)-1-undecilisoquinolínio-6-ilmetilcabamato de etila (Composto No. 118)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 386mg de 3,4-diidro-1-undecilisoquinolina-6-ilmetilcabamato de etila e 227mg de 1-*t*-trifluormetil-4-(bromometil)benzeno. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5

horas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,41 g de brometo de 3,4-diidro-1-undecilisoquinolínio-2-(4-trifluormetilfenil)-6-ilmetilcabamato de etila composto sólido (ponto de fusão: 134°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.79(t, 3H), 1.18(b, 17H),1.32(s, 9H), 1.36(b, 2H), 1.59(b, 2H), 3.02(t, 2H), 3.10(t, 2H), 3.99(t, 2H), 4.13(q, 2H), 5.52(s, 2H), 7.24(d, 2H), 7.44(d, 2H), 7.78(s, 1H), 7.91(d, 1H), 9.62(b, 1H)

Exemplo 119: Preparação de brometo de 2-(4-*t*-butilfenil)-3,4-diidro-7-metóxi-*N*-metil-1-undecilisoquinolínio-6-amina (Composto No. 119)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 386mg de 3,4-diidro-7-metóxi-*N*-metil-1-undecilisoquinolínio-6-amina de etila e 227 mg de 1-*t*-butil-4-(bromometil)benzeno. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob *pressão reduzida*, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,50 g de 2-(4-*t*-butilfenil)-3,4-diidro-7-metóxi-*N*-metil-1-undecilisoquinolínio-6-amina composto sólido (ponto de fusão: 134°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.84(t, 3H), 1.21(b, 14H), 1.28(s, 9H), 1.44(b, 2H), 1.67(b, 2H), 3.27(t, 2H),

3.29(t, 2H), 3.41(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.12(t, 2H), 5.48(s, 2H), 6.36(s, 1H), 6.97(s, 1H), 7.24(d, 2H), 7.38(d, 2H)

Exemplo 120: Preparação de cloreto de 2-(4-álcool *t*-butílico carbonil-aminofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-1-undecilisoquinolínio (Composto No. 120)

Adicionaram-se 5 ml de solução de acetonitrilo a 345mg de 3,4-diidro-6,7-dimetóxi-1-undecilisoquinolina-6-amina e 242mg de 1-*t*-butil-3-(clorometil)fenilcabamato. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob *pressão reduzida*, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,40 g de cloreto de 2-(4-álcool *t*-butílico carbonil-aminofenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-1-undecilisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 142 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.84(t, 3H), 1.20(b, 14H), 1.45(s, 9H), 1.62(b, 4H), 3.10(t, 2H), 3.26(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.01(t, 2H), 5.34(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.96(s, 1H)

Exemplo 121: Preparação de dicloreto de 3,4-diidro-6,7-dimetóxi-2-(4-amoniofenil)metil-1-undecilisoquinolínio (Composto No. 121)

0,20 g de cloreto de 3,4-diidro-6,7-dimetóxi-2-(4-álcool *t*-butílico-carbonil-aminofenil)metil-1-undecilisoquinolínio foi dissolvido em 3 ml de diclorometano, adicionando-se então 0,5 ml de ácido triflúor acético à

temperatura ambiente. Em seguida, a mistura resultante foi agitada durante 5 horas e o solvente foi concentrado para preparar 0,25 g de dicloreto de 3,4-diidro-6,7-dimetóxi-2-(4-amoniofenil)metil-1-undecilisoquinolínio (ponto de fusão: 150 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.84(t, 3H), 1.20(b, 14H), 1.62(b, 4H), 3.10(t, 2H), 3.26(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.01(t, 2H), 5.34(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.96(s, 1H)

Exemplo 122: Preparação de cloreto de 6,7-dimetóxi-2-(3,4-bis(etóxi Carbonilamino)fenil)metil-3,4-diidro-1-undecilisoquinolínio (Composto No. 122)

Adicionaram-se 15 ml de solução de acetonitrilo a 245 mg de 6,7-dimetóxi-3,4-diidro-1-undecilisoquinolina e 242 de cloreto de 3,4-bis(etoxicarbonilamino)benzila. Em seguida, a mistura resultante foi aquecida e agitada durante 5 horas. O solvente foi concentrado sob *pressão reduzida*, e a mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 0,40 g de cloreto de 6,7-dimetóxi-2-(3,4-álcool dietílico carbonil-aminofenil)metil-3,4-diidro-1-undecilisoquinolínio composto sólido (ponto de fusão: 147°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.84(t, 3H), 1.20(b, 20H), 1.62(b, 4H), 3.10(t, 2H), 3.26(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.01(t, 2H), 4.12 (q, 4H), 5.34(s, 2H), 6.78(d, 2H), 6.82(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.50(d, 1H)

Exemplo 123: Preparação de cloreto de 1-propil-2-(4-*t*-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 123)

Reagiram-se 233 Mg 1-propil-6,7-dimetóxi-3,4-diidroisoquinolina com 218 mg de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 361 mg de cloreto de 1-propil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (rendimento: 87%) (ponto de fusão: 100 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.1 l(t, 3H, *J* =7.5Hz), 1.84(dt, 2H, *J* =7.8Hz), 3.20(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.32(t, 2H, J=7.2Hz), 3.97(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.15(t, 2H, *J* =7.8Hz), 5.51(s, 2H), 6.88(s, 1H), 7.29(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.31(s, 1H), 7.43(d, 2H, J=8.4Hz)

Exemplo 124: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 124)

Cloreto de 3-(4-*t*-butilfenil)propionila, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,41 g de cloreto de l-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio composto sólido. Em seguida, reagiu-se a mistura resultante com cloreto de 2-fluorbenzila para obter 421 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 103 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.27(s, 9H), 3.03(t, 2H, J=7.2Hz), 3.16(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.68(t, 2H, *J*

=7.5Hz), 3.82(s, 3H), 3.97(s, 3H), 4.11(t, 2H, 7=7.5Hz), 5.65(s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.00~7.30(m, 6H), 7.30~7.50(m, 1H), 7.80~7.95(m, 1H)

Exemplo 125: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(3,4-dimetóxi-fenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 125)

Reagiu-se 351 Mg de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-fluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolina do Exemplo 124 com 223 mg de cloreto de 3,4-dimetoxibenzila para obter 462 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(3,4-dimetoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão:100 °C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.28(s, 9H), 3.00~3.20(m, 4H), 3.65(t, 2H, *J* =7.4Hz), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.15(t, 2H, *J* =7.4Hz), 5.40(s, 2H), 6.7~6.9(m, 2H), 7.00~7.20(m, 1H), 7.08(d, 2H, J=8.1Hz), 7.17(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.29(d, 2H, J=8.1Hz)

Exemplo 126: Preparação de cloreto de 1-hexil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 126)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,0 mmol de 1-hexil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu-se o produto resultante com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 389 mg de cloreto 1-hexil-2-(4-*t*-

butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão:34°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H, *J* =7.6Hz), 1.15~1.40(m,13H), 1.40~1.55(m, 2H), 1.60~1.75(m, 2H), 3.20(t, 2H, *J* =7.5Hz), 2.30(t, 2H, *J* =8.7Hz), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 4.19(t, 2H, J=7.8Hz), 5.56(s, 2H), 6.86(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.31(d, 2H, *J* =4.2Hz), 7.44(d, 2H, J=4.2Hz)

Exemplo 127:

Preparação de cloreto de 1-undecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 127)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,0 mmol de 1-undecil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu-se o produto resultante com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 420 mg de cloreto de 1-undecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 85 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.87(t, 3H, *J* =6.9Hz), 1.31(s, 9H), 1.00~1.40(m, 14H), 1.40~1.50(m, 2H), 1.60~1.80(m, 2H), 3.22(t, 2H, J=7.8Hz), 3.35(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.97(s, 3H), 4.02(s, 3H), 4.16(t, 2H, *J* =7.2Hz), 5.52(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.33(d, 1H, *J* =8.7), 7.38(s, 1H), 7.45(d, 2H, *J* =8.7Hz)

Exemplo 128: Preparação de cloreto de 1-pentadecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 128)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,0 mmol de 1-pentadecil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu-se o produto resultante com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 465 mg de cloreto 1-pentadecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão:166 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 0.88(t, 3H, J=6.6Hz), 1.00~1.40(m, 31H), 1.40~1.55(m, 2H), 1.55~1.75(m, 2H), 3.21(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.32(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.96(s, 3H), 4.01(s, 3H),4.17(t, 3H, *J* = 5.55(s, 2H), 6.93(s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32(d, 2H, *J* =6.6Hz), 7.44(d, 2H, *J* =6.6Hz)

Exemplo 129: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 129)

Cloreto de 3-(4-*t*-butilfenil)propionila, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1 mmol de l-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu-se o produto resultante com 1,2 mmol de 4-trifluormetilfenil para obter 470mg de brometo de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(4-trifluormetil-fenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 77 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.27(s, 9H), 3.10(t, 2H, J=7.2Hz), 3.17(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.69(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.84(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.06(t, 2H, *J* =7.8Hz), 5.60(s,

2H), 6.80(s, 1H), 7.05(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.14(s, 1H), 7.26(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.47(d, 2H, *J* =7.8Hz), 7.65(d, 2H, J=7.8Hz)

Exemplo 130: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 130)

Brometo de 2,3,4,5,6-pentafluorbenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 448 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 35 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.26(s, 9H), 3.10(t, 2H, J=7.2Hz), 3.25(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.70(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.81(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.10(t, 2H, *J* =7.8Hz), 5.70(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.10(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.14(s, 1H), 7.26(d, 2H, *J* =8.4Hz)

Exemplo 131: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 131)

Brometo de 2,3,4,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 528 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2,3,4,5,6--tetrafluorfenil-4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 38 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.26(s, 9H), 3.11(t, 2H, J=6.9Hz), 3.28(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.70(t, 2H, *J* =7.5Hz), 3.81(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.56(t, 2H, *J* =7.5Hz), 5.83(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.12(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.16(s, 1H), 7.30(d, 2H, *J* =8.4Hz)

Exemplo 132: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(4-trifluormetilbenzilóxi)-3-(metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 132)

Cloreto de 2-(4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 544 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 60 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.27(s, 9H), 2.86(t, 2H, J=7.5Hz), 3.08(t, 2H, *J* =7.5Hz), 3.31(t, 2H, *J* =8.1Hz), 3.78(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.04(t, 2H, *J* =8.1Hz), 5.23(s, 2H), 5.53(s, 2H), 6.78(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.97(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.0-7.15(m, 1H) 7.25~7.45(m, 2H), 7.22(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.53(d, 2H, *J* =8.7Hz), 7.56(d, 2H, *J* =8.7Hz)

Exemplo 133: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2-cloro-6-fluorbenzilóxi)-3-(metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 133)

Cloreto de 2-(2-cloro-4-fluorbenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 531 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2-cloro-6-fluorbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 63 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.28(s, 9H), 2.75(t, 2H, J=7.5Hz), 3.04(t, 2H, *J* =7.5Hz), 3.36(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.8 1(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.95(t, 3H, 7=7.2Hz), 3.97(s, 3H), 5.36(s, 2H), 5.41(d, 2H, *J* =2.1Hz), 6.78(s, 1H), 6.96(d, 2H, *J* =8.7Hz), 7.24(d, 2H, *J* =8.7Hz), 3.9-7.1(m, 3H), 7.10~7.30(m, 4H)

Exemplo 134: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-octilóxi-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 134)

Cloreto de 2-octilóxi-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 526 mg de cloreto 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-octilóxi-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 76 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.65(t, 3H, *J* =6.9Hz), 1.03(s, 9H), 1.00~1.40(m, 12H), 2.79(t, 3H, 6.9Hz), 3.53(t, 2H, J=6.9Hz), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.70(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.78(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.89(s, 3H), 4.05(t, 2H, *J*

=7.2Hz), 5.04(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.99 (d, 1H, *J* =7.8Hz), 7.00-7,10 (m, 3H), 7.14(d, 2H, *J* =7.8Hz), 7.19 (s, 1H), 7.20~7.30(m, 2H), 7.29 (d, 2H, *J* =7.8Hz)

Exemplo 135: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 135)

Cloreto de 2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 129, para obter 639 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 140 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.26(s, 9H), 2.99(t, 2H, J=7.8Hz), 3.11(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.70(t, 2H, *J* =7.2Hz), 3.84(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.05(t, 2H, *J* =7.2Hz), 5.41(s, 2H), 5.59(s, 2H), 6.81(s, 1H), 6.98~7.04(m, 1H), 7.04(d, 2H, *J* =5.7Hz), 7.10(s, 1H), 7.16(d, 2H, *J* =5.7Hz), 7.22~7.30(m, 2H)

Exemplo 136: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3-dimetoxibenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 136)

Cloreto de 2-(2,3-dimetoxibenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 4-trifluormetilbenzila do Exemplo 129, foi tratado pelo mesmo processo descrito no

Exemplo 129, para obter 552 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3-dimetoxibenziloxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 157 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.28(s, 9H), 3.03(t, 2H, J=7.5Hz), 3.16(t, 2H, *J* =7.5Hz), 3.73(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.85(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.12(t, 2H, *J* =7.8Hz), 5.48(s, 2H), 6.80(s, 1H), 6.99(d, 1H, *J* =7.8Hz), 7.06~7.16(m, 3H), 7.10(d, 2H, *J* =7.8Hz), 7.18-7.26(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.29(d, 2H, *J* =7.8Hz)

Exemplo 137: Preparação de cloreto de 1-undecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6-fluorisoquinolínio (Composto No. 137)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,0 mmol de 1-undecil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu se a mistura resultante com cloreto de 4 trifluormetilmetilbenzil para obter 450 mg de cloreto de 1-undecil-2-(4-trifluormetilfenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 122 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.88(t, 3H, *J* =6.9Hz), 1.15~1.35(m, 3H), 1.45~1.55(m, 3H), 1.60 1.80(m, 4H), 3.34(t, 2H, *J* =7.2), 3.67(t, 2H, *J* =8.4Hz), 4.20(t, 2H, *J* =7.2Hz), 5.81(s, 2H), 7.10(dd, 1H, *J* =8.4Hz, J=2.4Hz), 7.18~7.28(m, 1H), 7.58(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.72(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.94~8.02(m, 1H)

Exemplo 138: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-(4-*t*-butilbenziloxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (Composto No. 138)

Cloreto de acetila, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 1, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 1, para obter 1,0 mmol de l-metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolina. Em seguida, reagiu-se a mistura resultante com 1,2 mmol de cloreto de 2-(4-*t*-butilbenziloxi)-3-metoxibenzila para obter 420 mg de cloreto de 1-metil-2-(2-(4-*t*-butilbenziloxi)-3-metoxifenil)metil-3,4-diidro-6,7-dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 105°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.02(s. 9H), 3.22(t, 2H, J=7.8Hz), 3.35(t, 2H, *J* =7.8Hz), 3.40(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.10(s, 3H), 6.30(s, 2H), 6.20(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.00~7.20(m, 3H), 7.33(d, 2H, *J* =8.7Hz), 7.38(s, 1H), 7.45(d, 2H, *J* =8.7Hz).

Exemplo 139: Preparação de cloreto de 1-propil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 139)

Para 250 ml de solução de diclorometano contendo 3,4-dimetoxifenetilamina, adicionaram-se 12,14 g de trietilamina e 11,7 g de cloreto de butirila a °C, agitou-se durante 2 a 3 horas, e então aqueceu-se à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com 250ml de solução de ácido clorídrico diluído e separada em fase orgânica e fase aquosa. A fase orgânica separada dessa forma foi seca, filtrada e concentrada. A

mistura de reação foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna gel sílica com hexano e etilacetato (1:3), para obter 90% mais de 3,4-dimetóxi fenetil propionilamida.

A amida assim obtida foi dissolvida em 250 ml de acetonitrilo e 12,7ml de cloreto de fosforila foi adicionado à solução, e a mistura de reação foi aquecida durante 4 horas sob refluxo e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi neutralizada com solução de carbonato de sódio saturada e extraída dela com diclorometano. A mistura de reação concentrada obtida dessa forma foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (20:1), para obter 18,9 g de 1-propil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolina (rendimento: 90%).

2,33 g de 1-propil-3,4-diidro-6,7-dimetoxiisoquinolina obtidos dessa forma foram dissolvidos em 40 ml de tetraidrofurano, sendo adicionados 2,2 g de potássio *t*-butóxido. A mistura resultante foi aquecida para dar continualidade à reação durante 24 horas à temperatura de refluxo.

A mistura resultante foi resfriada à temperatura ambiente e lavada com água, e depois extraída com acetato de etila. A mistura de reação concentrada obtida dessa forma foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (40:1), para obter 2,08 g de 6,7-dimetoxiisoquinolina (rendimento: 90%).

Dissolveram-se 231 mg de 6,7-dimetoxiisoquinolina obtidos dessa maneira em 10 ml de acetonitrilo, e então adicionou-se 214 mg de cloreto de 2'-cloro-6'-fluorbenzila para dar continuidade à reação durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação concentrada foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 350 mg de cloreto de 1-propil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (rendimento: 85%) (ponto de fusão: 78 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.16(t, 3H, *J* =7.5Hz), 1.31(s, 9H), 1.6~1.8(m, 2H), 3.52(t, 2H, J=7.5), 4.13(s, 3H), 4.20(s, 3H), 6.27(s, 2H), 7.15(d, 2H, *J* =6.9Hz), 7.35(d, 2H, *J* =6.9Hz), 7.40(s, 1H), 7.60(s, 1H), 8.34(d, 1H, *J* =6.9Hz), 8.17(d, 1H, *J* =6.9Hz)

Exemplo 140: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 140)

Cloreto de anidrido, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 203 mg de l-metil-6,7-dimetoxiisoquinolina. Dissolveu-se a mistura resultante em 10 ml de acetonitrilo, e adicionou-se 214 mg de cloreto de 2'-cloro-6'-fluorbenzila para dar continuidade à reação durante 12 horas à temperatura de refluxo. A mistura de reação foi resfriada à

temperatura ambiente e o solvente foi removido da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação concentrada foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 320 mg de cloreto de 1 metil 2 (2 cloro 6 fluorfenil)metil 6,7 dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 96 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 3.39(s, 3H), 4.15(s, 3H), 4.16(s, 3H), 6.30(s, 2H), 7.10~7.15(m, 1H), 7.25~7.35(m 1H), 7.35 7.45(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.66(s, 1H), 8.24(d, 1H,*J* =7.2Hz), 8.48(dd, 1H, *J* =7.2Hz, 1.5Hz)

Exemplo 141: Preparação de cloreto de 2-(2-cloro-6-fluorfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 141)

Cloreto de metil, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 189 mg de 6,7 dimetoxiisoquinolina. Dissolveu se a mistura resultante em 10 ml de acetonitrilo, e adicionou se 214 mg de cloreto de 2-cloro-6-fluorbenzila para dar continuidade à reação durante 12 horas à temperatura de refluxo. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido da mistura de reação sob pressão reduzida. A mistura de reação concentrada foi separada por meio de eluição por cromatografia em coluna de gel de sílica com diclorometano e metanol (10:1), para obter 312mg de cloreto de 2 (2 cloro 6 fluorfenil)metil 6,7 dimetóxi isoquinolínio (ponto de fusão: 147 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 4.06(s, 3H), 4.13(s, 3H), 6.08(s, 2H), 7.31~7.37(m, 1H), 7.47(d, 1H, *J* =8.7Hz), 7.54~7.59)m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.82(s, 1H), 9.51(s, 1H)

Exemplo 142: Preparação de cloreto de 2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 142)

Cloreto de 4-*t*-butilbenzoíla, em vez do cloreto de 2-cloro-6-fluorbenzila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 342 mg de cloreto de 2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (rendimento: 92%) (ponto de fusão: 47°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.25(s, 9H), 4.08(s, 3H), 4.1 l(s, 3H), 6.07(s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.36(d, 2H, J=8.4Hz), 7.56(d, 2H, 7=8.4Hz), 8.00(d, 1H, *J* =6.9Hz), 8.01(s, 1H), 8.38(d, 1H, *J* =6.9Hz), 10.80(s, 1H)

Exemplo 143: Preparação de cloreto de 1-metil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetóxi-isoquinolínio (Composto No. 143)

203 mg de 1-metil-6,7-dimetoxiisoquinolina, obtido do Exemplo, 139 foram reagidos com cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 341 mg de cloreto de 1-metil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 350 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz):δ 1.27(s, 9H), 3.27(s, 3H), 4.11(s, 3H), 4.45(s, 3H), 6.25(s, 2H), 7.15(d, 2H, J=7.8Hz), 7.35(d, 2H, 7=7.8Hz), 7.53(s, 1H), 7.56(s, 1H), 8.24(d, 1H, *J* =6.3Hz), 8.88(d, 1H, *J* =6.3Hz)

Exemplo 144: Preparação de cloreto de 1-propil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 144)

Reagiu se 1,0 mmol de 1-propil-6,7-dimetoxiisoquinolina, obtido do Exemplo 139, com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 353 mg de cloreto de 1-propil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 79 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.16(t, 3H, *J* =7.6Hz), 1.20~1.40(s, 9H), 1.60~1.8(m, 2H), 3.50(t, 2H, J=7.4Hz, 4.13(s, 3H), 4.20(s, 3H), 6.27(s, 2H), 7.15(d, 2H, *J* =8.2Hz), 7.35(d, 2H, *J* =8.2Hz), 7.40(s, 1H), 7.60(s, 1H), 8.34(d, 1H, *J* =6.9Hz), 9.17(d, 1H, *J* =6.9Hz)

Exemplo 145: Preparação de cloreto de 1-hexil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 145)

Cloreto de heptanoíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 1,0 mmol de 1-hexil-6,7-dimetóxi-isoquinolina. Em seguida, reagiu se o produto resultante com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter 346 mg de cloreto 1-hexil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão:105°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.87(t, 3H, *J* =6.9Hz), 1.0~1.4(m, 4H), 1.262(s, 9H), 1.40~1.60(m, 4H), 3.40~3.60(m, 2H), 4.08(s, 3H), 4.13(s, 3H), 6.20(s, 2H), 7.15(d,

2H, 7=8.4Hz), 7.31(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.42(s, 1H), 7.69(s, 1H), 8.37(d, 1H, *J* =6.6Hz), 9.04(d, 1H, *J* =6.6Hz)

Exemplo 146: Preparação de cloreto de 1-undecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 146)

Cloreto de lauroíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 1,0 mmol de 1-undecil-6,7-dimetoxiisoquinolina. Em seguida, reagiu se o produto resultante com 1,2 mmol de cloreto de benzila para obter 420 mg de cloreto 1-undecil-2-(4-*t*-butil-fenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 91°C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.91(t, 3H, *J* =6.0Hz), 1.00~4.40(m, 23H), 1.40~1.60(m, 4H), 3.40~3.55(bs, 2H), 4.12(s, 3H), 4.19(s, 3H), 6.26(s, 2H), 7.18(d, 2H, 7=4.2Hz), 7.38(d, 2H, *J* =4.2Hz), 7.46(s, 1H), 7.77(s, 1H), 8.42(d, 1H, *J* =6.3Hz), 9.11(d, 1H, *J* =6.3Hz)

Exemplo 147: Preparação de cloreto de 1-pentadecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 147)

Cloreto de palmitoíla, em vez do cloreto de butirila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 1,0 mmol de 1-pentadecil-6,7-dimetoxiisoquinolina. Em seguida, reagiu se a mistura resultante com 1,2 mmol de cloreto de 4-*t*-butilbenzila para obter

483mg de cloreto 1-pentadecil-2-(4-*t*-butilfenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 120 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.89(3H, t, *J* =6.9Hz), 1.00 1.40(m, 31H), 1.40~1.60(m, 4H), 3.4~3.6(bs, 2H), 4.12(s, 3H), 4.17(s, 3H), 6.25(s, 2H), 7.19(d, 2H, *J* =8.1Hz), 7.35(d, 2H, 7=8. 1Hz), 7.49(s, 1H), 7.8 l(s, 1H), 8.46(d, 1H, 7=4.5Hz), 9.00(d, 1H, 7=4.5Hz)

Exemplo 148: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-octilóxi)-3-dimetoxifenil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 148)

Cloreto de 2-octilóxi-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 2-(2,3-dimetóxi-benziloxi)-3-metoxibenzila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 526 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-octilóxi)-3-dimetoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 143 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.61(t, 3H, *J* =6.9Hz), 1.03(s, 9H), 1.00~1.40(m, 12H), 2.78(t, 3H, *J* =6.9Hz), 3.53(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.60(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.78(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.89(s, 3H), 5.86(s, 2H), 6.41(dd, 1H, *J* =7.5Hz, J=1.2Hz), 7.01(d, 2H, *J* =8.1Hz), 6.75~6.90(m, 2H), 6.70(d, 2H, J=8.1Hz), 7.31(s, 1H), 8.14(d, 1H, *J* =6.6Hz), 9.04(d, 1H, *J* =6.6Hz)

Exemplo 149: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(4-triflúor-metilbenziloxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 149)

Cloreto de 2-(4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 2-(2,3-dimetoxibenzilóxi)-3-metoxibenzila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 578 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 110 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.27(s, 9H), 2.80(t, 2H, J=7.5Hz), 3.63(t, 2H, *J* =7.5Hz), 3.89(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.15(s, 3H), 5.17(s, 2H), 6.22(s, 2H), 6.68(dd, 1H, *J* =7.5Hz, *J* =0.9Hz), 6.87(d, 2H, 7=8.4Hz), 6.97(d, 1H, *J* =7.5Hz), 7.06(d, 1H, *J* =11.4Hz), 7.02~7.10(m, 1H), 7.21(d, 2H, *J* =7.5Hz), 7.50~7.62(m, 5H), 8.27(d, 1H, *J* =6.9Hz), 9.19(d, 1H, J=6.9Hz)

Exemplo 150: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2-cloro-6-fluorbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 150)

Cloreto de 2-(2-cloro-4-fluorbenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 2-(2,3-dimetoxibenzilóxi)-3-metoxibenzila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 424 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2-cloro-6-fluorbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 60 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.27(s, 9H), 2.83(t, 2H, J=6.9Hz), 3.66(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.86(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.14(s, 2H), 5.91(s, 1H), 6.88(d, 2H, *J* =8.1Hz), 7.21(d, 2H,

J =8.1Hz), 6.90~7.10(m, 2H), 7.20 7.40(m, 1H), 7.67(s, 1H), 8.49(d, 1H, *J* =4.8Hz), 8.92(d, 1H, J=4.8Hz)

Exemplo 151: Preparação de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (Composto No. 151)

Cloreto de 2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilenobenzilóxi)-3-metoxibenzila, em vez do cloreto de 2-(2,3-dimetoxibenzilóxi)-3-metoxibenzila do Exemplo 139, foi tratado pelo mesmo processo descrito no Exemplo 139, para obter 500 mg de cloreto de 1-(2-(4-*t*-butilfenil))etil-2-(2-(2,3,5,6-tetraflúor-4-trifluormetilbenzilóxi)-3-metoxifenil)metil-6,7-dimetoxiisoquinolínio (ponto de fusão: 72 °C).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 1.27(s, 9H), 2.87(t, 2H, J=6.9Hz), 3.71(t, 2H, *J* =6.9Hz), 3.88(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.16(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.91(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.23(d, 2H, *J* =8.4Hz), 7.43(s, 1H)

Exemplo 152: Eficácia antifúngica da fórmula cremosa contra infecções cutâneas fungosas locais

Um camundongo macho (sem pêlos) SKH/1 SPF (Livre de Patógenos Específicos), com peso entre 30 e 35 g e 5 semanas de idade, foi criado com água esterilizada e alimentado durante 12 noites/dias na condição de 21 a 23 °C e de **50%** de umidade relativa. Cinco camundongos foram distribuídos por cada grupo. Após a infecção cutânea, cada camundongo foi colocado em uma gaiola separada.

Epidermophyton floccosum foi cultivado em meios rasos de SDA (Ágar Sabouraud-Dextrose) de 5 a 7 dias, e após confirmação dos macrocornídio, adicionaram se 3 ml do meio 1640 do PRMI (Rosewell Park Memorial Institute) por cada meio raso, e depois raspado suficientemente usando uma ansa para remover as hifas dos meios. O líquido flutuante foi suspenso por curto tempo e então diluído com meios 1640 do PRMI para ajustar a concentração de hifas para 2x106 CFU/ml. Os camundongos foram anestesiados por éster etílico e marcados na parte traseira (região lombossacral) com um círculo de 1,5 cm de diâmetro. Em seguida, a parte interna da pele marcada foi raspada com lixa. A parte raspada foi coberta com um papel filtro para preservar os microorganismos inoculados por longo tempo, dessa forma estimulando a pele continuamente. 0,2 ml de solução fúngica, cuja concentração é ajustada conforme descrito acima, foi inoculado entre a pele e o papel filtro.

5 dias após a inoculação, o papel filtro foi removido e a infecção cutânea foi examinada. Fórmulas do teste: 0,5% de fórmulas cremosas dos compostos No. 12 e 0,5% de fórmulas cremosas dos compostos No. 25, 1,0% de fórmula cremosa de Terbinafina (creme Lamisil) e um placebo foram aplicados nas regiões infectadas, na mesma quantidade, uma vez por dia durante 5 dias. A avaliação clínica da alteração da região infectada em 5 dias após a inoculação foi realizada e expressa numericamente de 0 a 4. A alteração diária da região infectada foi

verificada todos os dias. O resultado de cada um dos grupos foi comparado com o dos outros grupos.

0: Condição normal

1: Eritema leve ou pequeno número de erupção cutânea

2: Eritema bem demarcado com escamas ou erupção cutânea leve da região infectada

3: Grande área de erupção cutânea demarcada, escamas, inchação ou erupção de pele grave com escamas e inchação parcial

4: O mesmo que o do controle, ou erupção cutânea grave na lesão inteira.

T: Média do resultado da avaliação clínica na região tratada com fármacos

O resultado foi calculado como segue:

Eficácia(%)=100-(T x 100)/K)

(K: Média do resultado da avaliação clínica no grupo de controle de placebo)

Exemplo 153: Preparação de comprimidos para uso farmacêutico de derivados de sal de isoquinolina

Os materiais brutos do fármaco, correspondendo a uma quantidade de 10.000 comprimidos, foram pesados e passados por uma peneira de malha 20 e a mistura foi então misturada durante 10 minutos. A mistura foi transferida para um compressor e transformada em comprimidos sob pressão

adequada de modo que o peso médio por comprimido fosse de 200 mg.

1) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg): Componente Quantidade

Composto 12 10 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 147,5 mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Ludipress(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

2) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg):

Componente Quantidade

Composto No. 119 10 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 147,5 mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Kollidon VA64(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

3) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg):

Componente Quantidade

Composto No. 134 5 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 152,5mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Ludipress(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

4) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg):

Componente Quantidade

Composto No. 148 5 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 152,5mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Kollidon VA64(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

5) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg):

Componente Quantidade

Composto No. 149 2 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 155,5mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Ludipress(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

6) Composição dos materiais brutos do fármaco por comprimido (200 mg):

Componente Quantidade

Composto No. 150 2 mg

Cálcio carboximetilcelulose 5 mg

Lactose#100 (malha 100) 155,5mg

Hidroxipropilcelulose 5 mg

Kollidon VA64(BASF AG) 30 mg

Estearato de magnésio 2,5 mg

Exemplo 154: Preparação de 0,5% de fórmula cremosa do Composto No. 12

Tefose 63 (80 g), produzido pela GATTEFOSSE (França), 15,32 g de Labaril M 1944 CS e 14,4 de parafina líquida foram aquecidos a 70 °C, 2,0 g do composto No. 12 foram então adicionados, e em seguida suspensos com agitação (8.000 rpm) durante 10 minutos. A suspensão obtida dessa forma foi adicionada a solução aquosa a 70 °C, onde 2,0 g de hidrogênio fosfato dissódico (Na2HPO4) foram dissolvidos em 300 g de água purificada, e emulsada com agitação (8.000 rpm) durante 20 minutos. A emulsão obtida dessa forma foi resfriada a 35 °C com agitação e armazenada em um tubo em quantidade adequada.

Exemplo 155: Preparação de 0,5% de fórmula cremosa do Composto No. 119

Tefose 63 (80 g), produzido pela GATTEFOSSE (França), 15,32 g de Labaril M 1944 CS e 14,4 de parafina líquida foram aquecidos a 70 °C, 2,0 g do composto No. 12 foram então adicionados, e em seguida suspensos com agitação (8.000 rpm) durante 10 minutos. A suspensão obtida dessa forma foi adicionada a solução aquosa a 70 °C, onde 2,0 g de hidrogênio fosfato dissódico (Na2HPO4) foram dissolvidos em 300 g de água purificada, e emulsada com agitação (8.000 rpm)

durante 20 minutos. A emulsão obtida dessa forma foi resfriada a 35 °C com agitação e armazenada em um tubo em quantidade adequada.

Exemplo 156: Preparação de supositório vaginal do Composto No. 12

O composto No. 12 (10 g), 50 g de ácido succínico, 100 g de sulfato de potássio, 20 g de dióxido de silício (SiO2) e 180 g de lactose #100 (Malha 100) foram misturados em um misturador durante 5 minutos, e 8.560 g de lactose #100 (Malha 100), 1.000 g de Ludipress foram adicionados e então misturados durante 10 minutos. Adicionou-se estearato de magnésio (80 g) à mistura, misturando-a adicionalmente durante 5 minutos. A mistura resultante foi transformada em comprimidos usando um perfurador para preparar 10.000 comprimidos com espessura de 6,0 mm e peso de 1.000 mg (Dureza: 8 KP, Perda por fricção: 0,2%, Taxa de desintegração: 120 segundos).

Exemplo 157: Preparação de supositório vaginal do Composto No. 119

O composto No. 12 (10 g), 50 g de ácido succínico, 100 g de sulfato de potássio, 20 g de dióxido de silício (SiO2) e 180 g de lactose #100 (Malha 100) foram misturados em um misturador durante 5 minutos, e 8.560 g de lactose #100 (Malha 100), 1.000 g de Ludipress foram adicionados e então misturados durante 10 minutos. Adicionou-se estearato de magnésio (80 g) à mistura, misturando-a adicionalmente durante 5 minutos. A mistura resultante foi transformada em comprimidos

usando um perfurador para preparar 10.000 comprimidos com espessura de 6,0 mm e peso de 1.000 mg (Dureza: 8 KP, Perda por fricção: 0,2%, Taxa de desintegração: 11 segundos). Efeitos Vantajosos

Os derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio e os derivados de sal de isoquinolínio da Tabela 1 acima podem inibir efetivamente uma sintetase de Quitina que participa na biossíntese de um componente de parede celular, Quitina e 23-metil transferase, que é uma das principais enzimas para a via biossintética distal de um componente da membrana celular, Ergosterol e, assim, são eficazes no tratamento de infecções fungosas.

Os dados MIC (Concentração Inibitória Mínima) dos compostos No. 12, 119, 120, 121, 127, 132, 134, 135, 148, 149, 150, 151 da Tabela 1 acima e vários tipos de *Candida*, tal como Miconazol de compostos de azol e Amfotericina B de compostos de polieno, são descritos na Tabela 11 a seguir.

Tabela 11

Dados MIC dos compostos

Fungo	Composto No. 12	Composto No. 119	Composto No. 120	Composto No. 121	Composto No. 127	Composto No. 132	Composto No. 134
C.albicnas ATCC 10231	1.56	1.56	3.125	3.125	1.56	1.56	1.56
C. albicansIFO 1385	3.125	3.125	3.125	1.56	0.78	6.25	3.125

C. albicansATCC 11651	1.56	1.56	1.56	3.125	0.78	3.125	3.125
C. albicans ATCC 28838	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56
C. albicans OY-003	1.56	1.56	1.56	3.125	1.56	3.125	1.56
C. albicansOY-019	3.125	3.125	3.125	3.125	0.78	3.125	1.56
C. albicans U.K	1.56	1.56	1.56	3.125	1.56	1.56	1.56
C. glabrata	1.56	3.125	6.25	1.56	1.56	12.5	3.125
C.	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.125
Krusei(KCTC7273)							
C. glulliermondi	1.56	3.125	3.125	0.78	1.56	3.125	1.56
C. parapsilosis	1.56	3.125	3.12	1.56	1.56	6.5	6.25

Tabela 12

Dados MIC dos compostos

Fungo	Composto No. 147	Composto No. 148	Composto No.	Composto	Composto No. 151	Minacozól	Amfotericina B
C.albicnas ATCC 10231	6.25	0.78	0.78	1.56	1.56	6.25	1.56
C. albicansIFO 1385	6.25	1.56	3.125	6.25	6.25	3.125	1.56
C. albicansATCC	6.25	1.56	0.78	1.56	3.125	3.125	1.56
C. albicans ATCC 28838	3.125	1.56	1.56	1.56	3.125	0.78	3.125
C. albicans OY-003	3.125	1.56	0.78	0.78	1.56	1.56	0.78
C. albicansOY-019	6.25	1.56	1.56	1.56	3.125	1.56	0.4
C. albicans U.K	6.25	1.56	0.78	0.78	1.56	>100	3.125
C. glabrata	12.5	3.125	6.25	12.5	3.25	100	1.56
C. krusei(KCTC7273)	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.125	0.78
C. glulliermondi	3.125	1.56	1.56	1.6	1.56	3.125	1.56

C. parapsilosis	12.5	3.125	6.25	12.5	12.5	3.125	3.125

Além disso, a atividade relativa para o esterol-24-metil transferase do composto acima na Tabela 11 é descrita na Tabela 13.

Tabela 13

A atividade relativa *in vitro* contra o composto principal da fórmula química (I) anterior (+: 50μM ou mais de valor IC50, ++: 5 a 50μM de valor IC50, +++:5μM ou menos de valor IC50)

Composto No.	Atividade Relativa	Composto No.	Atividade Relativa
11	+	89	+++
12	++	99	++
13	+++	100	+++
27	+	108	+
28	+	109	
29	+++	112	+
30	+++	113	+++
34	+	115	++
35	+	118	++
36	++	119	+++
37	++	120	+++
38	+++	121	++
43	+	122	++
44		124	++
45	+	125	++
46		127	+++
51	+	128	+++
52	+	132	+++
53	++	133	+++

54	+++	134	+++
58	+	135	++
59	+++	137	+++
60	+++	146	++
67	+	147	+++
68	++	148	+++
74	++	149	++
77	++	150	+++
88	++	151	+++

Nesse ínterim, o teste de toxicidade do composto na tabela 11 da presente invenção foi realizado usando camundongos. O composto foi suspenso em propileno glicol. A suspensão resultante foi medicada, respectivamente, em 6 camundongos fêmea e 5 camundongos macho (SD) com 5 semanas de idade, via oral após 12 horas de jejum. Os sintomas gerais, mudança de peso e os casos fatais dos camundongos anteriores foram investigados.

Nos casos dos testes dos compostos (Compostos No. 12, 119, 134, 148, 150) (administração de 1.000 mg/kg), o sintoma geral e a mudança de peso foram normais e o caso fatal não foi observado. Além disso, o teste de mutação reversa bacteriana (testes de Ames), usando salmonella typhimurium, o teste de aberração cromossômica, usando células pulmonares cultivadas derivadas de hamsters chineses, e o teste de micronúcleo, usando camundongos ICR nos compostos (Compostos No. 12, 119, 134, 148, 150) exibiram resultados negativos, sem exceção.

Os dados de toxicidade para os compostos (Compostos No. 12, 119, 134, 148, 150) são descritos na Tabela 14 a seguir.

Tabela 14

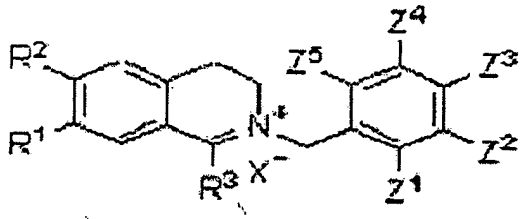
Os dados de toxicidade nos compostos No. 12, 119, 134, 148, 150

Composto No.	Toxicidade Aguda				Toxicidade genética		
	Animal	Via de Administração	Gênero	LD50	Teste de AMES	Teste de anormalidade cromossômica	Teste de núcleo
Composto No. 12	camundongos	Oral	macho fêmea	>1500 >1000	negativo	negativo	negativo
Composto No. 119	camundongos	Oral	macho fêmea	>2500 >1500	negativo	negativo	negativo
Composto No. 134	camundongos	Oral	macho fêmea	>1200 >1000	negativo	negativo	negativo
Composto No. 148	camundongos	Oral	macho fêmea	>1500 >1200	negativo	negativo	negativo
Composto No. 150	camundongos	Oral	macho fêmea	>2000 >1500	negativo	negativo	negativo

Como ficou claro nas descrições anteriores, a presente invenção é eficaz no tratamento de infecções fungosas e segura quanto ao aspecto de toxicidade.

REIVINDICAÇÕES

1. – Derivado de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, caracterizado por apresentar a fórmula química (I) a seguir:



fórmula química (I)

onde

R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou representam conjuntamente um grupo metilenodióxi, um grupo C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou um grupo C_1-C_3 alcoxilamino; R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, fenil, fenil substituído, benzil ou arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, grupo C_1-C_4 alcóxi, trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benzilóxi substituído, metoxicarboxil, C_1-C_4 alcoxicarbonil ou amônia; e

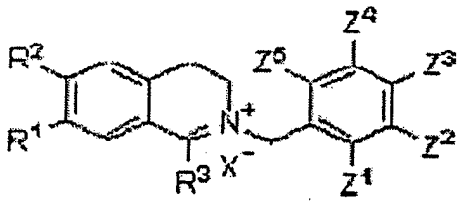
X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

2. – Derivado de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam o grupo C_1-C_{10} alcóxi.

3. – Derivado de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 representa o grupo C_1-C_{18} alquila.

4. – Derivado de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 representa o grupo arilalquila substituída.

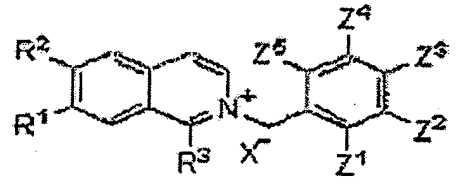
5. – Composto antifúngico derivado de sal de 3,4-diidroisoquinolínio, caracterizado por apresentar a fórmula química (I) a seguir:



fórmula química (I)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 1.

6. – Derivado de sal isoquinolínio, caracterizado por apresentar a fórmula química (II) a seguir:



Fórmula química (II)

onde

R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam um grupo hidrogênio, halogênio ou alcóxi, ou representam conjuntamente um grupo metilenodióxi, um grupo

C_1-C_2 alcoxicarbonilamino ou um grupo C_1-C_3 alquilamino; R^3 representa um grupo hidrogênio, alquila, um grupo C_1-C_{18} alquenila, fenil, fenil substituído, benzil ou arilalquila;

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, e Z^5, que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um grupo hidrogênio, halogênio, C_1-C_5 alquila, trifluormetil, fenil, fenil substituído, nitro, um grupo C_1-C_4 alcóxi, trifluormetóxi, hidróxi, fenóxi, benzilóxi substituído, metoxicarboxil, C_1-C_4 alcoxicarbonil ou amônia; e

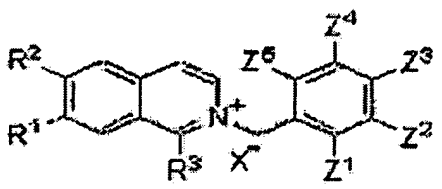
X^- representa um íon ácido inorgânico, um íon ácido orgânico ou um haleto.

7. – Derivado de sal de isoquinolínio, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2, que podem ser iguais ou diferentes um do outro, representam o grupo C_1-C_{10} alcóxi.

8. – Derivado de sal de isoquinolínio, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^3 representa o grupo C_1-C_{18} alquila.

9. – Derivado de sal de isoquinolínio, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^3 representa o grupo arilalquila substituída.

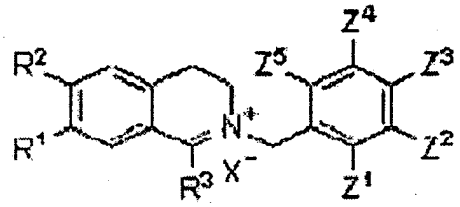
10. – Composto antifúngico de derivado de sal de isoquinolínio, caracterizado por apresentar a fórmula química (II) a seguir:



Fórmula química (II)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 6.

11. – Fórmula farmacêutica, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, do derivado de sal de 3,4-isoquinolínio da fórmula química (I) a seguir:

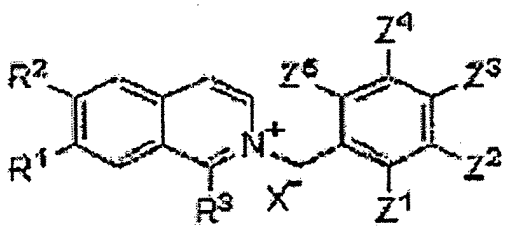


fórmula química (I)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 1.

12. – Fórmula farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a fórmula possui atividade antifúngica.

13. – Fórmula farmacêutica, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz, do ponto de vista farmacêutico, do derivado de sal de isoquinolínio da fórmula química (II) a seguir:



Fórmula química (II)

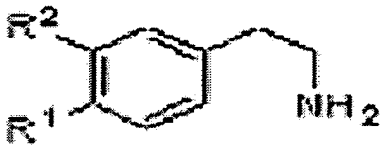
onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 5.

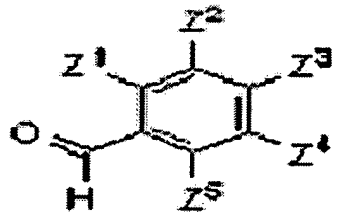
14. – Fórmula farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a fórmula possui atividade antifúngica.

15. – Processo para o preparo de um derivado de sal de 3,4-isoquinolínio, caracterizado por compreender: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um composto da fórmula química (IV) a seguir;

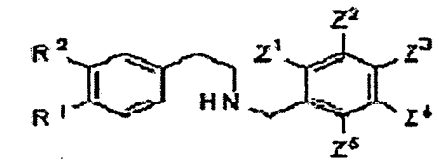
□) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VII) pela reação do composto da fórmula (VI) obtido na etapa anterior □) com um haleto de acila; e

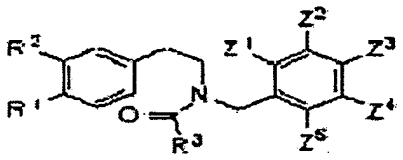
□) uma etapa para a reação do composto da fórmula química (VII) obtida na etapa anterior □) na presença de um catalizador:





(III) (IV)





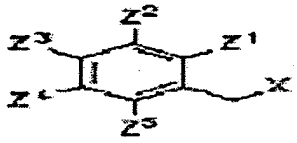
(VI) (VII)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 1.

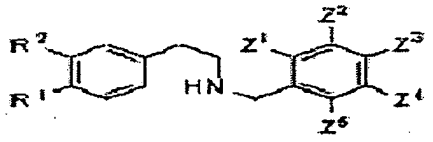
16. – Processo para o preparo de um derivado de sal de 3,4-isoquinolínio, caracterizado por compreender: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VI) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um composto da fórmula química (V) a seguir;

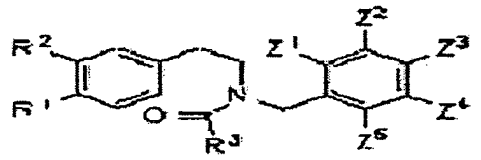
□) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (VII) pela reação do composto da fórmula química (VI) obtido na etapa anterior □) com um haleto de acila; e

□) uma etapa para a reação do composto da fórmula química (VII) obtida na etapa anterior □) na presença de um catalizador:



(III) (V)





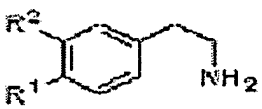
(VI) (VII)

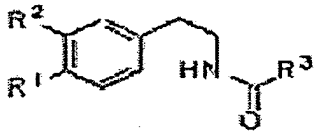
onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 1.

17. – Processo para o preparo de um derivado de sal de 3,4-isoquinolínio, caracterizado por compreender: □) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (□) a seguir pela reação de um composto da fórmula química (III) a seguir com um haleto de acila;

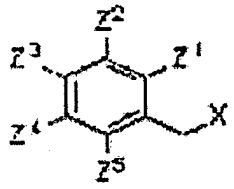
□) uma etapa para o preparo de um composto da fórmula química (IX) pela reação do composto da fórmula química (□) obtido na etapa anterior □) na presença de um catalizador; e

□) uma etapa para a reação do composto da fórmula química (IX) obtido na etapa anterior □) com um composto da fórmula química (V) a seguir:





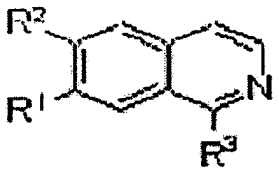
(III) (□)

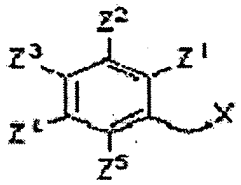


(IX) (V)

onde, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são iguais aos definidos na reivindicação 1.

18. – Processo para o preparo de um derivado de sal de isoquinolínio pela reação de um composto da fórmula química (X) a seguir com um composto da fórmula química (V) a seguir:





(X) (V)

onde R^1,R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5 e X^- são conforme definidos na reivindicação 6.

RESUMO

Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE SAL DE 3,4-DIIDROISOQUINOLÍNIO**".

A presente invenção se refere a derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio. Mais especificamente, a presente invenção está voltada para derivados de sal de 3,4-diidroisoquinolínio da fórmula química (I) a seguir.