

RAN 4001/58

276452



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE ISO-  
QUINOLINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

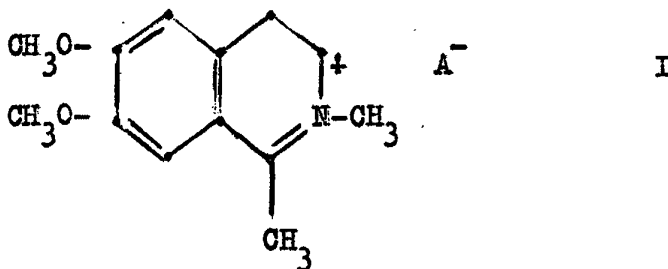
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la fabricación de derivados de isoquinolina conocidos,  
El procedimiento de este invento comprende el condensar,  
en presencia de un agente condensador, un compuesto de la  
fórmula

5.

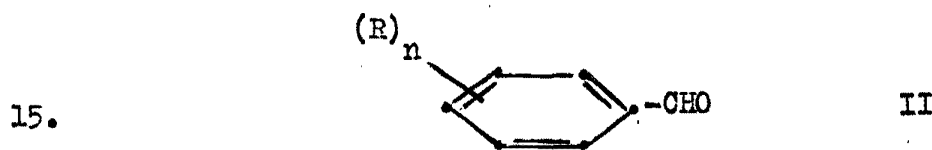


276452



en que A<sup>-</sup> representa un anion,

10. con un benzaldehido, halosustituido en el núcleo, de la fórmula



en que R es un átomo de halógeno y  
n es un número entero por valor de 1 a 3,  
inclusive,

20.

y el hidrogenar el producto de condensación, si se desea, para obtener la 1-fenetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituida correspondientemente.

25.

En la fórmula anterior I, A<sup>-</sup> representa de conveniencia un anión monovalente, por ejemplo un anion de halógeno tal como el anion de cloro, el anion de bromo o el anion de yodo; o bien el anion de sulfato de metilo.

Ejemplos de los benzaldehidos de la fórmula II, halosustituidos en el núcleo, son los 4-(fluoro, cloro o bromo)-

30.



276452

-benzaldehydos y los correspondientes 3,4-dihalo-benzaldehydos. El 2,4,5-tricloro-benzaldehído es un ejemplo de un benzaldehído trihalosustituido de la fórmula II.

- Los compuestos de partida de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente, por ejemplo haciendo reaccionar
5. 1-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina con un agente cuaternizante apropiado, por ejemplo haluros de metilo, tales como el yoduro de metilo, el bromuro de metilo, el cloruro de metilo o el sulfato de dimetilo. La cuaternización del compuesto de 3,4-dihidroisoquinolina se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico inerte. El acetato de etilo se ha revelado especialmente apto para este uso. Las condiciones particulares en que puede efectuarse la cuaternización del compuesto de
  10. 3,4-dihidroisoquinolina resultan fácilmente evidentes para los expertos en la especialidad. Un método conveniente es, sin embargo, el hacer reaccionar el compuesto de 3,4-dihidroisoquinolina, a temperatura ambiente, con una cantidad equivalente de agente cuaternizante, empleando acetato de
  15. etilo como medio disolvente. Por lo general, el compuesto de isoquinolio cuaternario de la fórmula I se separa de la mezcla reaccional en forma de un precipitado cristalino que es soluble en agua.

- La etapa de condensación del invento se lleva a cabo de preferencia en presencia de un agente de condensación básico. Como agente de condensación se puede utilizar un álcali, tal como un alquilato alcalino metálico, por ejemplo el metilato sódico o el etilato sódico, o bien bases orgánicas secundarias o terciarias, tales como la
25. dimetilamina, la trietilamina, la piperidina y la piridina.
  - 30.

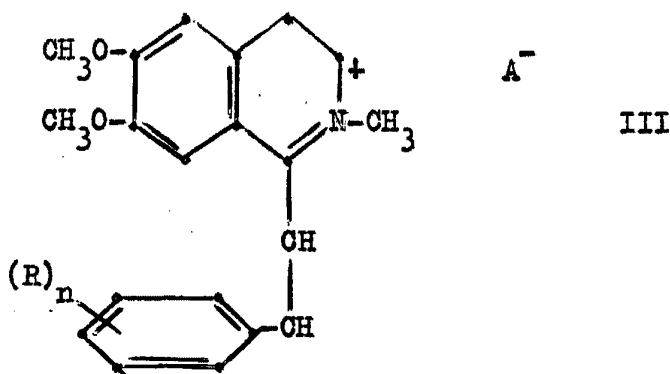


27640

- Las bases orgánicas, incluyendo por ejemplo la piperidina, son sumamente aptas para este uso. La reacción condensadora puede efectuarse apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico inerte apropiado. Los alcoholes monohidroxi-  
5. alifáticos, tales como el metanol, el etanol, etc., se han revelado muy aptos para utilizar como disolvente en esta etapa del procedimiento. Adicionalmente puede emplearse ácido acético glacial/acetato sódico como agente de condensación. La condensación deseada se lleva a cabo fácilmente  
10. con solo mezclas los reactivos a temperatura ambiente. Si se desea, sin embargo, puede facilitarse la reacción y, en consecuencia, abreviarse la duración de esta, si se mezclan los reactivos a temperatura elevada por encima de la temperatura ambiente. En general, se puede usar cualquier temperatura hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional.  
15.

El producto obtenido cuando un compuesto de la fórmula I se condensa con un compuesto de la fórmula II tiene la fórmula

20.



25.

30.

en que A<sup>-</sup>, R y n tienen el mismo significado que se ha expresado antes.



*210432*

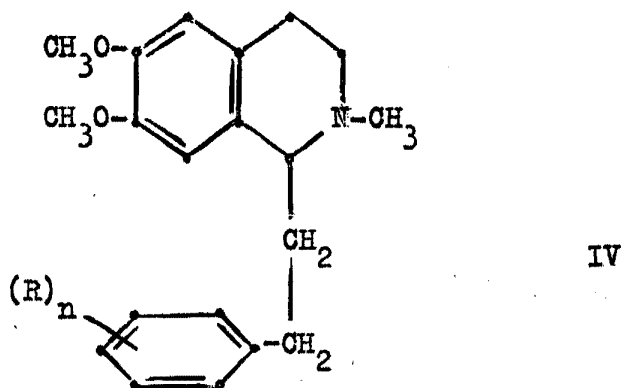
La clase de compuestos representados por la fórmula III se obtienen en forma de sustancias de color amarillo a anaranjado, que en parte cristalizan espontáneamente de la solución o que en parte pueden obtenerse en forma cristalina por concentración de la solución y adición de agua.

5.

Para obtener los compuestos de tetrahidroisoquinolina de la fórmula

10.

15.



20.

en que R y n tienen el significado expresado antes,

se hidrogenan los compuestos de la fórmula III.

25.

Los compuestos de la fórmula IV, que poseen propiedades analgésicas y espasmolíticas, pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuesto de la fórmula III con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como el platino, el óxido de platino, el paladio, etc., y en presencia de un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo en un alcohol

30.



275450

- inferior tal como el metanol. En alternativa, la hidrogenación puede llevarse a cabo en una mezcla acuosa de disolvente orgánico, por ejemplo en una mezcla de metanol y agua. Para los fines de este invento, no es necesario aislar los
5. productos de la fórmula III en forma cristalina pura antes de someterlos a la hidrogenación. En el caso de los productos solubles en agua de la fórmula III, estos pueden hidrogenarse, si se desea, sin haberlos separado antes del disolvente en que se han producido. En un procedimiento apropiado,
10. la mezcla reaccional que contiene el producto de la fórmula III puede concentrarse, por medios apropiados, y luego repartirse entre una mezcla de agua y éter. Como los productos de la fórmula III son solubles en agua, se recogen en la fase acuosa. A continuación se separa la fase acuosa de la
15. fase etérea y esta última, que contiene impurezas solubles en éter, se desecha. La fase acuosa separada se añade a una cantidad apropiada de disolvente orgánico inerte, por ejemplo se añade a un volumen igual de metanol, y el producto se hidrogena luego, de la manera que antes se ha descrito,
20. estando disuelto en él.

Para la mejor comprensión de la naturaleza y los fines de este invento, puede hacerse referencia a los ejemplos que siguen, que se dan meramente como ulterior ilustración del invento y no han de entenderse en sentido limitativo.

25.

EJEMPLO 1.

- Se preparó yoduro de 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-  
-3,4-dihidroisoquinolinio mezclando en acetona 1-metil-6,7-  
-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina con una cantidad equiva-  
30. lente de yoduro de metilo, a temperatura ambiente. Se filtró



270432

la mezcla reaccional y se recristalizó el residuo en metanol/éter para obtener el compuesto cuaternario, que fundió a 163-165°C.

5. 7,0 g del yoduro de 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina así preparado y 2,8 g de p-cloro-benzaldehído se disolvieron en 100 cc de metanol a temperatura ligeramente superior a la ambiente. Seguidamente se añadieron a la solución caliente 3 gotas de piperidina. Se calentó la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante un período de una hora aproximadamente y luego se concentró y se mezcló con agua. El yoduro de 1-(p-cloro-estiril)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio así formado, que cristalizó primeramente en agua caliente y luego en una mezcla de metanol y éter. El producto se obtuvo en forma de cristales de color amarillo dorado y tenía un punto de fusión de 123-125°C. Su espectro ultravioleta mostraba un máximo a 332 milimicras en etanol,  $\epsilon = 22,000$ .
- 10.
- 15.

20. 2,35 g del compuesto así obtenido se disolvieron en 200 cc de metanol y se hidrogenaron, a temperatura ambiente, con hidrógeno en presencia de 100 mg de catalizador de óxido de platino. Una vez terminada la hidrogenación del compuesto, se eliminó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado y se repartió el residuo entre hidróxido sódico acuoso y cloroformo. El extracto cloroformico
25. dió, después de concentración y cristalización del residuo en metanol, 1-(p-cloro-fenetil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión de 106-107°C.



270452

EJEMPLO 2.

13,0 g de 1-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina se disolvieron en 100 cc de acetona y después se añadió a la solución bromuro de metilo gaseoso. Al cabo de breve tiempo, empezó a cristalizar la sal cuaternaria. Se filtró la mezcla reaccional y se lavó el residuo con acetona, con lo que se obtuvieron 17,0 g de bromuro de 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio, que después de recristalización en una mezcla de metanol y éter, fundió a 120-122°C.

5. Máximos de absorción ultravioleta a 245, 304 y 335 milimicras,  $\epsilon = 16,600, 8,650$  y  $9,000$  (en etanol).

6,0 g de bromuro de 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio y 2,8 g de p-clorobenzaldehído se disolvieron en 30 cc de metanol caliente y, estando todavía caliente la solución, se le agregó 1,0 cc de piperidina. Después de dejarla reposar durante la noche, se concentró la mezcla reaccional, se añadió el residuo a agua y se lavó con éter la solución acuosa, de color anaranjado. Se separó de la capa acuosa la capa etérea y se trató la capa acuosa con un volumen igual de metanol. Luego se sometió la solución alcohólicoacuosa a hidrogenación a temperatura ambiente, en presencia de 200 mg de óxido de platino. Seguidamente se filtró la solución para eliminar el catalizador, se concentró el filtrado y se distribuyó el concentrado entre hidróxido sódico acuoso y cloroformo. Después de separar y concentrar la solución de disolvente orgánico, se recogió el residuo en benceno y se filtró esta solución a través de una cantidad de óxido de aluminio diez veces mayor. Después de concentrar la solución bencénica y recristalizar el residuo en metanol, se obtuvo 1-(p-cloro-fenetil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 105-107°C.

15.

20.

25.

30.



276452

EJEMPLO 3.

- 36,0 g de sulfato metílico de 1,2-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio (preparado mezclando 1-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina y sulfato de dimetilo en acetato de etilo; punto de fusión, 123-125°C)
5. se hicieron reaccionar con 23,0 g de p-clorobenzaldehído en las condiciones descritas en el ejemplo 2. Después de terminar la elaboración como se ha descrito en el ejemplo 1, se obtuvo sulfato metílico de 1-(p-cloro-estiril)-2-metil-
10. -6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio, de punto de fusión 118-120°C; máximo de absorción ultravioleta a 331 milimicras,  $\epsilon = 23,000$  (en etanol).

- La hidrogenación del sulfato metílico de 1-(p-cloro-estiril)-2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, proporcionó 1-(p-cloro-fenetil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 106-107°C.
- 15.



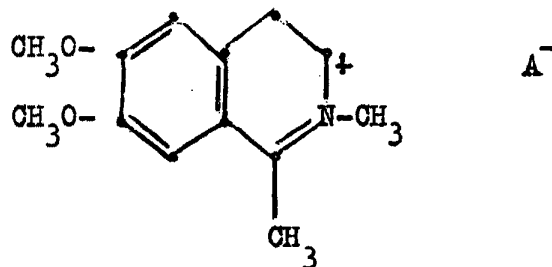
276452

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suizas N° 4490/61 del 14 de abril de 1.961.

5. 1. Procedimiento para la fabricación de derivados de isoquinolina, caracterizado porque comprende el condensar en presencia de un agente de condensación un compuesto de la fórmula

10.



15.

en que  $A^-$  representa un anión,

20.

con un benzaldehído, halosustituido en el núcleo, de la fórmula



25.

en que R es un átomo de halógeno y



276452

n es un número entero por valor de 1 a 3,  
inclusive,

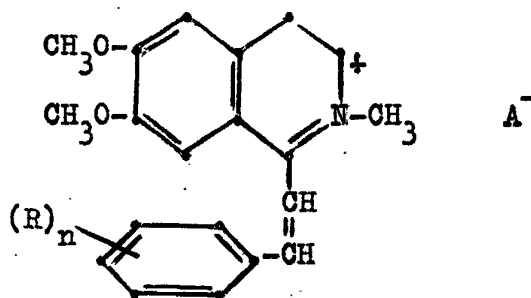
5. y el hidrogenar el producto de condensación, si se desea,  
para obtener la 1-fenetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroiso-  
quinolina substituida correspondientemente.

10. 2. Procedimiento en conformidad con lo definido en  
la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la  
condensación se efectua en presencia de un agente de con-  
densación básico.

15. 3. Procedimiento en conformidad con lo definido en  
las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que  
comprende el condensar sulfato metílico de 1,2-dimetil-  
-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolinio con p-clorobenzal-  
dehido y el hidrogenar el producto de condensación en  
solución metanólica y en presencia de óxido de platino.

20. 4. Procedimiento en conformidad con lo definido en  
la reivindicación 1, caracterizado porque se fabrica 1-fenetil-  
-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas halo-  
genadas, por reducción de un compuesto de la fórmula

25.





276 452

en que  $A^-$  representa un anion,  
R representa un átomo de halógeno y  
n es un número entero por valor de 1 a 3, inclusive,  
caracterizado por el hecho de que la reducción se efectua  
5. por medio de hidrógeno activado catalíticamente.

5. Procedimiento en conformidad con lo definido en  
la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que se usa  
óxido de platino como catalizador.

10.

6. Procedimiento para la fabricación de derivados de  
isoquinolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
15. que consta de doce páginas foliadas y escritas a máquina por  
una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de abril de 1962.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G.

p. a.

J. IME ISENNI BOLLES  
P. P.