

RAN 4001/63



284296

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

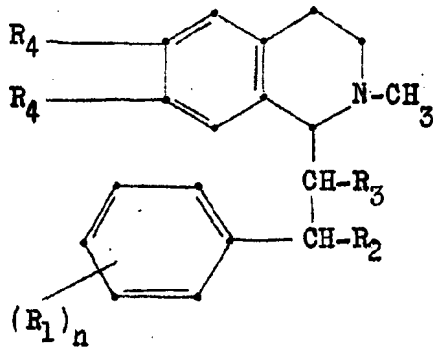
por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS TETRA-
HIDROISOQUINOLINICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere en general a nuevos derivados
de tetrahydroisoquinolina y a un procedimiento para fabricarlos.
Más particularmente, el invento se refiere a derivados de tetra-
hydroisoquinolina de la fórmula

5.



I

10.



284296

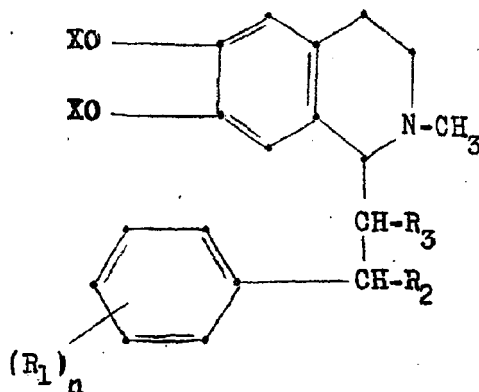
donde n es el número entero 1, 2 o 3; R_1 representa un átomo de halógeno; R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y uno de los dos grupos representados por el símbolo

5. R_4 es un grupo metoxi, mientras el otro grupo representado por el símbolo R_4 es un grupo hidroxilo; cuando el símbolo n representa el número entero 1, el símbolo R_1 representa un grupo nitro y asimismo un átomo de halógeno.

10. Complementariamente, este invento se refiere a sales de los compuestos de la fórmula I, así como a un procedimiento para fabricar las bases y las sales.

Este invento incluye además éteres y ésteres de los compuestos de la fórmula I, tales como los éteres y los

15. ésteres de la fórmula



Ia



donde los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el mismo significado expuesto en la fórmula I; el símbolo X, que aparece en la fórmula Ia, representa metilo o un grupo alquilo con dos átomos de carbono por lo menos, un grupo alquenilo, alquinilo o acilo, con la salvedad, sin embargo, de que uno de los grupos representado por el símbolo X sea un grupo metilo,

5.

así como sales de dichos éteres y ésteres. El procedimiento por el que se componen estos éteres y ésteres, así como sus sales, constituye también parte de este invento.

10.

Los ésteres de la fórmula I pueden obtenerse

substituyendo el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo de un compuesto de la fórmula I por un radical acilo. Tal como aquí se usa, la expresión "acilo" incluye grupos alcanilo, tales como los radicales acetilo, propionilo, butirilo, etc.

15.

La expresión "acilo" incluye también grupos aroilo, tales como el radical benzoilo o un radical benzoilo substituido, como por ejemplo un radical p-nitrobenzoilo, p-hidroxibenzoilo, etc. Complementariamente, la expresión "acilo"

20.

se usa aquí para significar grupos aralcanoilo, tales como un radical de ácido fenilacético. Facultativamente, el radical acilo de los compuestos de la fórmula Ia

puede ser un radical derivado de un ácido carboxílico

25.

que contenga un grupo básico, como por ejemplo un radical



284296

derivado de un ácido piridin-carboxílico.

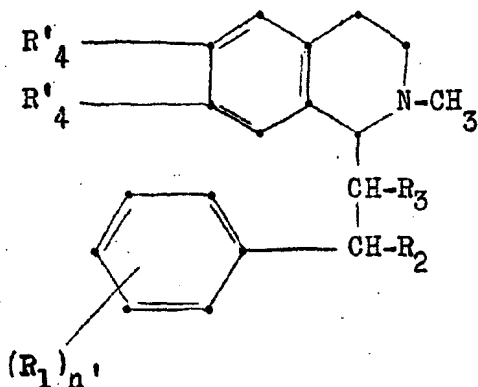
- Los éteres de la fórmula Ia pueden obtenerse substituyendo el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I por un radical alquilo, alquenilo o alquinilo. Tales radicales incluyen, por ejemplo, los grupos de alquilo inferior con dos átomos de carbono por lo menos, tales como los radicales etilo, propilo, butilo, etc.; los grupos de alquenilo inferior, tales como los radicales alilo, propenilo, etc.; y los grupos de alquinilo inferior, tales como un radical propargilo.
- 5.
- 10.

- Los átomos de flúor, de cloro y de bromo son ejemplos de los átomos de halógeno que, en las fórmulas I y Ia, están representados por el símbolo R_1 . Los grupos de alquilo inferior que, en las fórmulas I y Ia, están representados por los símbolos R_2 y R_3 son, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, etc.
- 15.

El procedimiento de este invento comprende desbencilar por vía reductiva un compuesto de la fórmula:



284296



II

5.

10.

15.

20.

donde n' es 0 o el número entero 1, 2 o 3; R_1 es halógeno; R_2 es hidrógeno o un grupo de alquilo inferior; R_3 es hidrógeno o un grupo de alquilo; y uno de los grupos representados por el símbolo R'_4 es un grupo metoxi, mientras que el otro grupo representado por el símbolo R'_4 es un grupo benciloxi.

Cuando n' es 0, el producto que así se obtiene está nitrado. El producto desbencilado puede convertirse a continuación en el éter, el éster y/o la sal correspondientes.

Los compuestos de la fórmula II que se usan como materiales de partida en la práctica de este invento se preparan, por ejemplo, condensando 3-benciloxi-4-metoxi-fenetilamina o 3-metoxi-4-benciloxi-fenetilamina con



284296

- un ácido beta-fenilpropiónico substituido por halógeno, optativamente nuclear. Este último compuesto puede contener además un grupo alquilo en la posición alfa y/o la beta. La amida de ácido que se obtiene por reacción de la
5. amina y el ácido mencionados antes, se cicliza para convertirla en el correspondiente derivado de 1-fenetil-3,4-dihidroisoquinolina y este último compuesto se reduce a continuación con un agente reductor apropiado, tal como un hidruro metálico de metal alcalino, por
10. ejemplo el hidruro bórico de sodio. El compuesto tetrahidroisoquinolínico que se produce en la etapa de reducción que antes se ha descrito, se metila, y esta metilación se efectúa apropiadamente tratando el compuesto tetrahidroisoquinolínico con formaldehído y reduciendo
15. a continuación su grupo hidroximetilo, por ejemplo con catalizador de níquel Raney en atmósfera de hidrógeno. Los compuestos de partida pueden obtenerse también cuaternizando un compuesto 3,4-dihidroisoquinolínico, el cual se obtiene como se ha descrito antes, por ejemplo tratando
20. dicho compuesto con yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, etc., y reduciendo a continuación dicho compuesto cuaternario, por ejemplo con un hidruro de metal alcalino en un disolvente apropiado. Las dos fenetilaminas substi-
25. tuidas que se han mencionado antes son compuestos conoci-



284296

dos, que pueden producirse con facilidad a partir de la vainillina o la isovainillina.

- La etapa de desbencilación de este procedimiento puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de hidrogenación. El paladio, o un compuesto que contenga paladio, tal como el negro de paladio, el carbón paladiado, etc., tienen buenas aptitudes para usarse como catalizador en esta etapa. Además, la reacción de desbencilación se efectúa convenientemente en un disolvente inerte. Como disolvente cabe usar un alcohol, tal como el metanol, el etanol, etc., o ácido acético glacial. En un procedimiento preferido, la hidrogenación se efectúa en ácido acético glacial, empleando carbón paladiado como catalizador. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura elevada, por ejemplo a temperatura dentro de los límites de unos 30°C a unos 70°C. De preferencia, la reacción se lleva a cabo a temperatura de 50°C aproximadamente.
5. En los casos en que el material de partida es un compuesto de la fórmula II en la que el símbolo n' representa 0, el producto desbencilado debe a continuación nitrarse. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el producto desbencilado con ácido
- 10.
- 15.
- 20.



284233

nítrico al 100% en ácido acético glacial, a temperatura baja. La purificación del compuesto nitro así obtenido puede efectuarse convirtiendo este compuesto en una sal por reacción con ácido oxálico. La sal oxalato se

5. obtiene en forma cristalina.

Los compuestos desbencilados de la fórmula I pueden convertirse en los ésteres y éteres correspondientes por métodos ya de sí conocidos. Por ejemplo, pueden obtenerse ésteres haciendo reaccionar los compuestos de

10. la fórmula I con agentes de acilación, tales como ácidos carboxílicos o sus anhídridos o haluros. Pueden obtenerse éteres, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula I con un diazoalcano, tal como el diazometano, el diazoetano, etc.; con un sulfato de dialquilo, tal como
15. el sulfato de dimetilo, el sulfato de dietilo.; o con un haluro de alquilo, un haluro de alqueno o un haluro de alquino.

Los compuestos de las fórmulas I, Ia y II en que los símbolos R_2 y R_3 representan hidrógeno poseen

20. un átomo asimétrico de carbono. Estos compuestos pueden presentarse, por consiguiente, en forma de una mezcla racémica o en forma de un antípoda ópticamente activo.

Cuando se desea obtener el compuesto de la fórmula I, o

25. uno de sus éteres o ésteres, en forma de un antípoda



1963

204233

- ópticamente activo; puede usarse, como material de partida en este procedimiento, un compuesto de la fórmula II, ya sea en forma de mezcla racémica o en forma de un antípoda ópticamente activo. Sin embargo, cuando el material de
5. partida empleado sea una mezcla racémica, el compuesto deseado de la fórmula I se obtendrá en forma de mezcla racémica. Esta mezcla racémica puede ser resuelta en sus antípodas prácticamente activos. Esto puede efectuarse en cualquier momento después de terminada la reacción de
10. desbencilación. La resolución de la mezcla racémica se lleva a cabo por métodos ya de sí conocidos, por ejemplo por cristalización fraccionada de las sales con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido d-tartárico, el ácido dibenzoil-d-tartárico, el ácido d-canfosulfónico,
15. etc.

- Los compuestos de las fórmulas I, Ia y II en que los símbolos R_2 y/o R_3 representan un grupo alquilo poseen dos o tres átomos asimétricos de carbono. En consecuencia, en el caso de estos compuestos el número de
20. racematos estereoisoméricos teóricamente posible es 2 ó 4. Si estos racematos se forman contemporáneamente, se los puede separar en los racematos individuales por cristalización fraccionada o por medios cromatográficos. Las mezclas racémicas, a su vez, pueden separarse
25. en sus antípodas ópticamente activos. Este invento



284293

abarca todos los posibles racematos y sus antípodas ópticos, así como la producción de los mismos.

- Los compuestos de las fórmulas I y Ia son compuestos básicos, por lo general cristalinos. Cuando se hacen reaccionar con ácidos inorgánicos y orgánicos convencionales, por ejemplo con los ácidos halohídricos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, o con ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, etc., estos compuestos forman sales solubles en agua, la mayoría cristalinas.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos de este invento poseen interesantes propiedades farmacológicas. Más particularmente, los compuestos de las fórmulas I y Ia tienen actividad analgésica, espasmolítica y antitusiva. Complementariamente, los compuestos de este invento tienen propiedades antirreumáticas. En consecuencia, estos compuestos son útiles como agentes analgésicos, espasmolíticos, antitusivos y antirreumáticos.
- 15.

- Los compuestos de las fórmulas I y Ia pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas. Estos compuestos, así como sus sales, pueden emplearse como tales o en mezcla con otros compuestos y prepararse en forma apropiada para aplicación entérica o paréntérica. Por ejemplo, los compuestos de este invento pueden usarse en mezcla con coadyuvantes orgánicos e
- 20.
- 25.



284296

- inorgánicos inertes, tales como el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilenglicoles, la vaselina, etc. Estas preparaciones farmacéuticas pueden
5. componerse en forma de pastillas, grageas, supositorios, cápsulas, etc. Complementariamente, estos compuestos pueden prepararse en forma de medicamentos líquidos, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, estos productos pueden esterilizarse y/o mezclarse
10. con materiales coadyuvantes, tales como preservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, etc. Además, los compuestos de este invento pueden usarse, si se desea, en mezcla con otros materiales de valor terapéu-
15. tico.

- Para una comprensión más completa de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse a los Ejemplos que siguen, los cuales se dan meramente como
20. posteriores ilustraciones del invento y no implican sentido limitativo.



284296

EJEMPLO 1

En este ejemplo se disolvieron, en 100 cc de ácido acético glacial, 10,0 gramos de 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de añadir 1,5 gramos de carbón paladiado al 5%, se hidrogenó el compuesto tetrahidroisoquinolínico calentándolo en atmósfera de hidrógeno, a temperatura de unos 50°C. Una vez absorbida la cantidad requerida de hidrógeno, se separó de la solución el catalizador, por filtración. Luego se concentró la solución y se alcalinizó el residuo con hidróxido sódico diluido. Seguidamente se sacudió el residuo con cloroformo por tres veces, empleando cada vez 500 cc de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y luego se concentraron. Después de tratar con un exceso de ácido clorhídrico etanólico el residuo oleoso que quedó, se precipitó la 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de su sal de ácido clorhídrico. La recristalización de este producto en alcohol/éter dió cristales de aspecto ligeramente amarillento y que fundieron a temperatura de 234°-235°C.

La 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que se usó en este



1963

284296

ejemplo como material de partida, fue preparada de la manera siguiente: se calentaron hasta ebullición 72,0 gramos de ácido beta-(4-clorofenil)-propiónico con 100 gramos de 3-benciloxi-4-metoxi-fenetilamina en 750 cc de xileno.

5. Esta etapa se efectuó en un matraz de fondo redondo provisto de condensador de reflujo y colector de agua. Se prosiguió el calentamiento por un período de unas 15 horas.

Después de enfriar, se separó de la solución un precipitado. Este precipitado fue recristalizado en acetato de

10. etilo, y por este procedimiento se obtuvieron unos 145 gramos de amida de ácido N-(3-benciloxi-4-metoxifenetil)-beta-(4-clorofenil)-propiónico, en forma de agujas incoloras, fundentes a temperatura de 153°C.

97,0 gramos de la amida de ácido preparada como

15. se ha descrito en el párrafo anterior, se disolvieron en 500 cc de benceno absoluto y se mezclaron con 42,1 cc de oxiclорuro fosfórico. Se mantuvo la mezcla a temperatura de baño de 100°C por un período de unas 3 horas. Luego se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida.

20. El residuo que quedó fue mezclado con 500 cc de agua y se calentó la mezcla a su punto de ebullición durante 15 minutos. A continuación se enfrió la mezcla y se la alcalinizó a punto de fenolftaleína por adición de hidróxido sódico 3-n. El precipitado que se separó de la mezcla

25. fue recogido en éter y la solución etérea se lavó con



18 ENL 1963

34280

- agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Después de rociar el residuo con éter isopropílico, se separó por cristalización la 1-(4-clorofenil)-6-benciloxi-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina. Este compuesto se purificó por recristalización en una mezcla de éter y éter de petróleo. El compuesto se obtuvo así en forma de cristales de aspecto amarillo pálido y fundentes a temperatura de 108°C. El rendimiento fue de unos 70,0 gramos.
5. 50 gramos del compuesto dihidroisoquinolínico preparado como se ha descrito en el párrafo anterior, se disolvieron en 1 litro de etanol, y la solución así obtenida se mezcló con 15,0 gramos de hidruro bórico de sodio. Se dejó reaccionar la mezcla durante un período de 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se calentó la mezcla durante una hora a temperatura de reflujo. Luego se eliminó por destilación el disolvente y se recogió en éter el residuo que quedó. La solución etérea se lavó con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo cristalino así obtenido fue la 1-(4-clorofenil)-6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de recristalizar el compuesto por dos veces en una mezcla de acetona y éter de petróleo, el compuesto tetrahidroisoquinolínico, fundente a temperatura de 89°-89,5°C, se obtuvo con un rendimiento de 42,5 gramos.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



12 FEB 1968
7284280

- 36,0 gramos del compuesto tetrahidroisoquinolíni-
co preparado como se ha descrito en el párrafo anterior,
se disolvieron en 1350 cc de metanol. Esta solución se
mezcló con 9,0 cc de solución acuosa de formaldehído al
5. 40% y se dejó la mezcla en reposo durante un período de
dos horas, a temperatura ambiente. Luego se hidrogenó el
producto empleando 10,0 gramos de catalizador de níquel
Raney. Una vez terminada la hidrogenación, se eliminó
el catalizador por filtración y se destiló el disolvente.
 10. El residuo que quedó después de la etapa de destilación
era un aceite de color amarillo pálido, que, con fines de
purificación, se cromatografió empleando una cantidad
diez veces mayor de óxido de aluminio (actividad II)
utilizando benceno como agente de elución. Por este pro-
 15. cedimiento se obtuvo 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-
-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en
forma de aceite incoloro, que después de rociado con éter
isopropílico dió cristales fundentes a temperatura de
76,5°-77°C.

20. EJEMPLO 2

Se sometió a desbencilación reductiva, por
el procedimiento descrito en el primer párrafo del Ejem-
plo 1, 1-(4-clorofenil)-2-metil-6-metoxi-7-benciloxi-
-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (punto de fusión, 83°C).



18
284290

- Por este método se obtuvo 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, cuya sal clorhidrato, después de recristalizada en una mezcla de alcohol/éter, se obtuvo en forma de cristales de color
5. amarillo pálido, fundentes a temperatura de 182°-183°C.

- El material de partida usado en este ejemplo, o sea la 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, se preparó por el mismo método descrito en el Ejemplo 1 para la producción de la
10. 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. La producción de la 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se desarrolló pasando por los intermediarios que a continuación se mencionan:

15. A) Amida del ácido N-(2-metoxi-4-benciloxifenetil)-beta-(4-clorofenil)-propiónico, fundente a 134°C (este compuesto se obtuvo por la reacción del ácido beta-(4-clorofenil)-propiónico y la 3-metoxi-4-benciloxifenetilamina).
20. B) 1-(4-clorofenetil)-6-metoxi-7-benciloxi-3,4-dihidroisoquinolina, fundente a temperatura de 98°-99°C.
- C) 1-(4-clorofenetil)-6-metoxi-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, fundente a temperatura de 106°C.



D) 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-benciloxi-
-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. fundente a tempera-
tura de 83°C.

EJEMPLO 3

5. En este ejemplo se disolvieron, en 10 cc de metanol, 5,0 gramos de 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Esta solución se mezcló y se hizo reaccionar con una solución que contenía un exceso de diazoetano. Una vez terminada la
10. reacción, se concentró la mezcla reaccional en vacío de chorro de agua. El residuo que quedó fue cromatografiado empleando una cantidad diez veces mayor de óxido de aluminio (actividad II, neutro). Después de eluir con benceno y evaporar el disolvente, se obtuvo la 1-(4-cloro-
15. fenetil)-2-metil-6-metoxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite incoloro. La sal oxalato de este compuesto, recristalizada en una mezcla de alcohol y éter, se descompuso a temperatura de 105°C.

18 ENE



284296

EJEMPLO 4

- En este ejemplo, 9,5 gramos de 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se trataron con una mezcla de 50 cc de anhídrido acético y 50 cc de piridina y se dejaron en reposo a temperatura ambiente por un período de 15 horas. Al final de este período de tiempo, se evaporó el disolvente en vacío de chorro de agua y el residuo así obtenido fue cromatografiado empleando una cantidad diez veces mayor de óxido de aluminio (actividad II). Después de eluir con benceno y a continuación evaporar el disolvente, se obtuvo la 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite color amarillo brillante, que se manifestó homogéneo en la cromatografía de capa delgada. En el espectro infrarrojo, las bandas del acetato aparecieron en las 5,69 y las 8,5 micras.

EJEMPLO 5

- Se prepararon tabletas de 100 mg de la composición siguiente:

clorhidrato de 1-(4-clorofenetil)-
-2-metil-6-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-
-tetrahidroisoquinolina

10 mg



18 EN 31296

lactosa	40 mg
almidón de maiz	45 mg
talco	4,5 mg
estearato de magnesio	0,5 mg

5. EJEMPLO 6

Se preparó una solución acuosa, lista para inyección, que contenía por cc:

	Clomhidrato de 1-(4-clorofenetil)-	
	-2-metil-6-metoxi-7-hidroxi-1,2,3,4-	
10.	-tetrahidroisoquinolina	30 mg
	ácido cítrico	16,5 mg

= . =



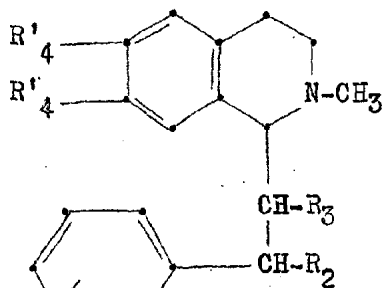
2 342 96

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 650/62 del 19 de enero de 1.962.

5. 1. Procedimiento para la fabricación de derivados tetrahidroisoquinolínicos. que se caracteriza por comprender la desbencilación por vía reductiva de un compuesto de la fórmula

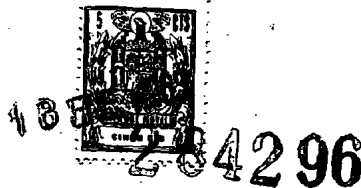
10.



15.



donde



- n' es 0 o el número entero 1, 2 o 3; R_1 es halógeno; R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_3 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y donde uno de los grupos representados por el símbolo R'_4 es un grupo metoxi, mientras el otro grupo representado por el símbolo R'_4 es un grupo benciloxi,
5. y, cuando n' es 0, la nitración del producto así obtenido y, se desea, la conversión del producto desbencilado
10. es un éter o éster y/o una sal.
2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por comprender la desbencilación con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de hidrogenación.
15. 3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por ser el catalizador empleado un catalizador de paladio.
4. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, caracterizado por comprender la hidrogenación
20. con carbón paladiado en ácido acético glacial,
5. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por comprender la desbencilación por vía reductiva de un compuesto de la fórmula



284296

expuesta en la reivindicación 1 con R_2 y R_3 representado hidrógeno.

6. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por comprender la desben-
5. cilación por vía reductiva de la 1-(4-clorofenetil)-2-metil-6-metoxi-7-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.
7. Procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por comprender la desbancilación por vía reductiva de la 1-(4-clorofenetil)-2-metil-
10. -6-benciloxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.
8. Procedimiento para la fabricación de derivados tetrahidroisoquinolínicos.

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

Madrid, a 18 de enero de 1.963.

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

p. a.

JAI ME ISE RN MIR ALLES

R.P.