



RAN 4039/12

289 710

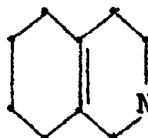
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE OCTAHIDRO-ISO-
QUINOLINAS SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas octahidro-
-isoquinolinas substituidas de la fórmula general



N-alquilenno-B

(I)

donde "alquilenno" representa un radical alqui-
lénico de cadena recta o ramificada, con 2 a
3 átomos de carbono (tal como etileno, propi-
leno o isopropileno) y B representa un grupo
amínico primario, secundario o terciario,
así como a sus sales y al procedimiento para prepararlas



Grupos amínicos secundarios B son, por ejemplo, los grupos alquilamínicos tales como metilamino, etilamino, propilamino y butilamino. Grupos amínicos terciarios son, por ejemplo, los grupos dialquilamínicostales como

5 dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, dipropilamino y dibutilamino; o los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, tales como un radical pirrolidínico, piperidínico, morfolínico, piperazínico o piperazínico 4-sustituido, por ejemplo un radical 4-metil-piperazino,

10 4-hidroxi-etil-piperazino o 4-fenil-piperazino. Un radical -alquileo-B preferido es el radical beta-(dimetil-amino)-etílico.

Por sales de los compuestos de la fórmula I deben entenderse, por ejemplo, las sales de adición de

15 ácido que son compatibles farmacológicamente, es decir las sales atóxicas con ácidos inorgánicos apropiados, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos apropiados,

20 como el ácido málico, el ácido tartárico y el ácido metansulfónico.

El procedimiento a que se refiere este invento consiste en cuaternizar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina, con lo que se introduce el radical -alquileo-B o un radi-



cal convertible en él, en reducir el compuesto obtenido al correspondiente compuesto octahidro-isoquinolínico, en convertir, si se desea, el radical unido al átomo de nitrógeno en radical -alquileo-B y, si se desea, en
5 convertir el producto así obtenido en una sal.

Según una modalidad de realización, se cuaterniza 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un nitrilo o un éster alquílico de un ácido halogen-acético (por ejemplo, cloro-acetonitrilo o éster bromo-acético),
10 o un nitrilo y éster alquílico de un ácido alfa- o beta-halogen-propiónico, se reduce la sal cuaternaria a la octahidro-isoquinolina 2-sustituída (por ejemplo con un hidruro bórico de metal alcalino, tal como el hidruro bórico de potasio o el hidruro bórico de sodio, en meta-
15 nol o, en el caso de una sal de alcóxicarbonilalquil-tetrahidro-isoquinolinio, por reducción catalítica, después de lo cual se convierte en el radical -alquileo-B de la fórmula I el radical cianoalquílico o alcóxicarbonilalquílico que está situado en la posición 2 del compuesto octahidroisoquinolínico.
20

En el procedimiento anterior, el radical cianoalquílico puede ser convertido en un radical Alquileo-B, en el que B significa un grupo amínico primario,



289710

por reducción, por ejemplo con un hidruro aluminico de metal alcalino, tal como el hidruro de litio y aluminio, en éter o también con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación. Si se desea componer un compuesto con un grupo terciario, por ejemplo un compuesto con un radical dimetilamino, la amina primaria puede ser convertida en una N,N-dimetilamina por calentamiento con formaldehído/ácido fórmico o por reacción con formaldehído y reducción del producto de adición con hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno activado con níquel Raney. El aislamiento del compuesto 2-cianoalquil-octahidro-isoquinolínico puede evitarse reduciendo catalíticamente la sal cuaternaria de 2-cianoalquil-tetrahidro-isoquinolinio, con lo que se obtiene directamente un producto final de la fórmula I en el que B es el grupo amínico.

Para convertir el radical α -coxicarbonilalquílico, obtenido en el procedimiento anterior, en un radical -alquileo-B en el que B signifique un grupo amínico primario, se convierte primeramente la 2-alcoxicarbonilalquil-octahidro-isoquinolina en un derivado de carbamilo, por tratamiento con amoníaco, por ejemplo con una solución acuosa concentrada de amoníaco, y luego el radical $-\text{CONH}_2$ de aquel se convierte en el radical $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ por tratamien-



289710

- 5 -

to con hidruro de litio y aluminio.

Por N-alquilación puede sintetizarse, en la forma descrita antes, un compuesto N,N-dimetílico, por ejemplo. Tratando un compuesto 2-alcoxicarbonilalquílico con aminas primarias o secundarias, por ejemplo aminas monoalquílicas, tales como la metilamina, o aminas dialquílicas, tales como la dimetilamina, se forma una acilamina N-monosustituida o N,N-disustituida, la cual puede ser convertida en el correspondiente compuesto final de la fórmula I por reducción con hidruro de litio y aluminio.

Según otra modalidad de realización, puede cuaternizarse 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un compuesto de la fórmula

15

Halógeno-alquileo-B (II)

donde "alquileo" y B tienen el significado expuesto antes,

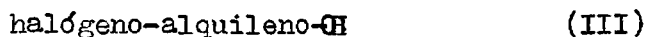
20

y luego el compuesto de tetrahidro-isoquinolinio 2-sustituido se convierte en un producto final de la fórmula I por reducción, verbigracia con un hidruro bórico de metal



alcalino o con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación. Con esta modalidad de realización se usan de preferencia aminas halógeno-alquilicas terciarias de la fórmula II.

5 Según otra modalidad de realización, se cuaterniza 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un compuesto de la fórmula



10

donde "alquileo" tiene el significado expuesto antes,

y luego se reduce primeramente la sal cuaternaria a la correspondiente 2-hidroalquil-octahidro-isoquinolina.

15

La reducción se desarrolla, por ejemplo, con el uso de un hidruro bórico de metal alcalino o con hidrógeno activado catalíticamente. Luego se sintetiza por medio de un agente de halogenación que cambia los grupos hidroxilos libres por átomos de halógeno, tal como el cloruro de tionilo, el tricloruro fosfórico o el tribromuro fosfórico, una 2-halogenoalquil-octahidro-isoquinolina, la cual se convierte en un compuesto final de la fórmula I por reacción con amoníaco o con aminas primarias o secundarias, para mayor ventaja en presencia de un agente

25



289710

- 7 -

combinador de ácido, tal como la potasa, o también en presencia de un exceso de la amina que se usa para la reacción.

Una modalidad de realización que es apta para sintetizar la 2-(beta-amino-n-propil)-octahidro-isoquinolina así como sus derivados N-monosustituidos y N,N-disustituidos de la fórmula I consiste en cuaternizar la 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con una oxima de halógeno-acetona, por ejemplo con oxima de cloro-acetona, y reducir luego el compuesto tetrahidro cuaternario, tal como se ha descrito antes, y para mayor conveniencia con hidruro bórico de sodio, a 2-(beta-hidroximino-n-propil)-octahidro-isoquinolina, que a continuación se reduce con un hidruro aluminico de metal alcalino a 2-(beta-amino-n-propil)-octahidro-isoquinolina, La 2-(beta-amino-n-propil)-octahidro-isoquinolina puede prepararse también a partir del compuesto tetrahidro cuaternario sin aislar la 2-(beta-hidroximino-n-propil)-octahidro-isoquinolina, si se usa como agente reductor hidrógeno activado catalíticamente. La amina obtenida puede convertirse, por ejemplo, en la 2-(beta-dimetilamino-n-propil)-octahidro-isoquinolina por tratamiento con una mezcla de ácido fórmico y formaldehído.



Las sales de ~~adición~~ de ácido de los compues-
tos de la fórmula I pueden prepararse de la manera ordi-
naria por reacción de las octahidro-isoquinolinas substi-
tuidas con ácidos apropiados. Ácidos de esta índole,
5 son, por ejemplo, los ácidos minerales tales como el
ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico
o el ácido nítrico, o los ácidos orgánicos como el ácido
acético, el ácido propiónico y el ácido cítrico. Los
compuestos de la fórmula I contienen por lo menos dos
10 grupos básicos, de modo que para la formación de la sal
pueden añadirse uno o más moléculas de un ácido monobási-
co.

Los compuestos de la fórmula I que tienen
un átomo de carbono asimétrico pueden obtenerse en forma
15 racémica u ópticamente activa. El invento ~~qui~~ expuesto
incluye todas las formas posibles.

Las octrahidro-isoquinolinas substituidas
obtenibles según el invento aquí expuesto tienen acción
supresora del apetito. Es además ventajosa su ligera,
20 o totalmente nula, acción estimulante del sistema ner-
vioso central.

Los productos de este procedimiento pueden
hallar empleo como medicamentos, por ejemplo, en forma de
25



preparaciones farmacéuticas que los contengan, a ellos
o a sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico
inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración
entérica o parentérica, tal como, por ejemplo, el agua,
5 la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de
magnesio, el talco, el aceite vegetal, las gomas, los
polialquilenglicoles, la vaselina, etc. Las preparaciones
farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de
pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma
10 líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emul-
siones. Si es preciso, están esterilizadas y/o contienen
materiales aditivos tales como agentes de conservación,
de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para
variar la presión osmótica o neutralizadores. También
15 pueden contener todavía otros materiales de valor terapéu-
tico.

E J E M P L O I.

400 g de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina, se
20 hierve en reflujo durante una noche junto con 225 g de
cloro-acetonitrilo en 2-litros de acetona absoluta. Luego
se evapora la mezcla hasta sequedad, y se disuelve el resi-
duo en agua. Después de aliminar las porciones solubles



en éter por extracción con éter, se trata la solución acuosa con una pequeña cantidad de carbón activado y se la evapora hasta sequedad en vacío de chorro de agua. Se obtienen 597 g de cloruro de 2-cianometil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinio.

597 g de esta sal cuaternaria se disuelven en 4800 cc de metanol, al que se han añadido 64 cc de agua. Se trata esta solución, en porciones y a 20-25°, con 302 g de hidruro bórico de potasio, mientras se agita, Se prosigue agitando la solución durante la noche, se la acidifica por adición de ácido clorhídrico concentrado, se la separa por filtración de las sales inorgánicas precipitadas y luego se evapora el alcohol metílico en un vacío de chorro de agua. Se alcaliniza el residuo con sosa cáustica diluida, se recoge en éter la base separada y se elabora la solución etérea con el tratamiento final ordinario. Se obtienen 420 g de 2-cianometil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina. Para preparar el oxalato cristalizabile, se disuelve la base en 100 cc de acetona y se la añade con precaución a un solución de 230 g de ácido oxálico anhidro en 500 cc de acetona, enfriando y con agitación constante. Se precipita así el oxalato, que es separado por filtración y secado. Rendimiento: 442 g; punto de fusión. 144-145°.



5

2897 10

- 11 -

200 g del oxalato obtenido antes se convierten en la base libre, que es recogida en éter, por adición de potasa cáustica acuosa al 50%. Después del tratamiento final ordinario de la solución etérea, se obtienen 127 g

5 de 2-cianometil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, en forma de la base libre, que es disuelta en 840 gc de éter absoluto. A esta solución se añade una suspensión de 44,1 g de hidruro de litio y aluminio en 2100 cc de éter absoluto, de tal manera que la solución siga reac-

10 cionando bajo ligero reflujo. La adición dura 6 horas y seguidamente se agita de nuevo la mezcla reaccional durante 3 horas más, a temperatura ambiente, El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone con agua de la manera corriente. Las sales de litio y aluminio

15 que se han hecho separar por la adición de sosa cáustica acuosa se separan por filtración bajo succión y se lavan con éter. Después de evaporar la solución etérea, quedan 125 g de 2-(beta-amino-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-

20 -octahidro-isoquinolina bruta. Este producto puede purificarse por destilación en vacío. Punto de ebullición: 160-161°/20 mm. El clorhidrato de la base funde a 126-128°.



EJEMPLO 2.

La 2-(beta-amino-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-
-isoquinolina obtenida según el Ejemplo 1, se calienta a
75°, durante 2 horas, con 1250 cc de solución acuosa de
5 formaldehído al 38% y 1250 cc de ácido fórmico al 100%,
para metilación. Después de concentrar en vacío de
chorro de agua, se divide el producto de la reacción
entre éter y sosa cáustica acuosa. Se separa la capa
etérea y se la somete al tratamiento final ordinario,
10 Se obtienen así 134 g de 2-(beta-dimetilamino-etil)-
-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina bruta. Se
disuelve este producto bruto en 1300 cc de acetona y,
agitando y enfriando, se le trata despacio y a gotas con
ácido clorhídrico alcohólico, lo que hace que se separe
15 inmediatamente la sal de ácido clorhídrico. Después de
filtrar por succión y de recristalizar en alcohol, se
obtienen 145 g de diclorhidrato de 2-(beta-dimetilamino-
-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, de punto
de fusión 254-255°. El picrato, obtenido de la base libre
20 por adición de ácido pícrico, funde a 220-223°.

EJEMPLO 3.

Se añaden a una solución de 15,3 g de
25 éster metílico del ácido bromoacético en 70 cc de acetona



289710

- 13 -

13,3 g de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina. La temperatura de la solución sube algo y al cabo de 10 minutos se inicia la cristalización de la sal cuaternaria. Después de varias horas de reposo, se separan los cristales por
5 filtración, se lavan con acetona y se secan. Se obtienen así 25,3 g de bromuro de 2-carbometoximetil-,5,6,,78-tetrahidro-isoquinolinio, de punto de fusión 133-135^o

25,3 g de esta sal se disuelven en 250 cc de metanol. Después de añadir 2 cc de agua, se trata la
10 mezcla en porciones y mientras se agita a temperatura ambiente con 14,3 g de hidruro bórico de potasio. Después de evaporar el metanol en vacío de chorro de agua, se trata el residuo con agua, refrigerando con hielo, y se recoge en éter la base separada. Una vez secada y
15 evaporada esta, quedan 17,7 g de 2-carbometoxi-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octrahidro-isoquinolina bruta. Este producto puede purificarse por destilación en vacío. Punto de ebullición, 78-88^o /0,01 mm. El oxalato de
20 la base funde a 147-150^o.

La base bruta obtenida antes se sacude con 200 cc de solución concentrada de amoníaco, a temperatura ambiente, lo que hace que se obtengan, después de
25 filtrar por succión y de secar, 10,4 g de 2-carbamoilmetil-



2897 10

- 14 -

-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina cristalina, de punto de fusión 149-150°. Dejando reposar el filtrado a temperatura ambiente, cristalizan otras cantidades más de la amida. El clorhidrato, que se prepara por adición de
5 ácido clorhídrico alcohólico y recristalización en alcohol/éter, funde a 154-156°.

Por reducción de la amida obtenida antes con hidruro de litio y aluminio en éter absoluto y el acabado ordinario, se obtiene 2-(beta-aminoetil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
10 -octrahidro-isoquinolina que se idéntica al producto obtenido según el Ejemplo 1.

E J E M P L O 4.

105 g de cloruro de beta-dimetilamino-etilo
15 se añaden, agitando, a una solución de 130 g de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina en 500 cc de etanol absoluto y se hierve esta mezcla en reflujo durante 15 horas. Luego se filtra la solución para separar un precipitado insoluble que se ha formado y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 88 g de cloruro bruto de
20 2-(beta-dimetilamino-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinio.



289710

- 15 -

La sal cuaternaria obtenida antes se disuelve en 300 cc de metanol y se reduce por adición en porciones de 24 g de hidruro bórico de sodio, mientras se agita a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche. 5 se ajusta la mezcla a acidez congo por adición de ácido clorhídrico 3-n y se evapora la solución en vacío, en gran escala. El residuo se trata con sosa cáustica hasta reacción alcalina a la fenolftaleína, y luego se recoge en éter la base libre separada. La base etérea se 10 lava hasta neutralidad, se seca y se concentra y el residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 50 g de 2-(beta-dimetilamino-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina de punto de ebullición 92-95°/0,01 mm. El diclorhidrato, que se prepara a partir de la base libre según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 2, funde a 254-255° y 15 es idéntico al diclorhidrato sintetizado en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 5.

En un matraz de 1 litro, provisto de agitador, 20 termómetro y tubo de cloruro de calcio, se tratan 66,6 g de 5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolina con 80,5 g de etilenclorohidrina. A continuación se mantiene la mezcla reaccional a temperatura de 80° Durante 16 horas. La sal 25 cuaternaria que se precipita después de enfriar la mezcla



2897 10

- 16 -

hasta la temperatura ambiente es disuelta en 500 cc de metanol y 4 cc de agua y tratada en porciones con 33,4 g de hidruro bórico de sodio mientras se agita y se enfria con agua. Después de agitar todavía la solución reaccional durante una noche a temperatura ambiente, se la concentra, se trata el residuo con 200 cc de agua y se extrae con benceno la base separada. El residuo obtenido después de evaporar el benceno se somete a destilación en alto vacio, se obtienen así 72,8 g de 2-(beta-hidro-
5 -etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina de punto
10 -ebullición $85^{\circ}/0,005$ mm, en forma de un aceite viscoso de color amarillo ($n_D^{23} = 1,5223$).

En un matraz de 1 litro, provisto de agitador, embudo de goteo, termómetro y condensador de reflujo,
15 se disuelven 82,8 g de la base obtenida antes en 300 cc de tetracloruro de carbono absoluto. A esta solución se añaden, mientras se agita durante 40 minutos a
40-45^o, 144 g de cloruro de tionilo, se agita la mezcla durante 4 horas más a temperatura ambiente y luego se
20 evaporan a 30^o, en vacio de chorro de agua, el exceso de cloruro de tionilo y el tetracloruro de carbono, El residuo se vierte muy despacio y agitando sobre una mezcla,
a temperatura del hielo, de agua helada y éter. A la solución ácido obtenida se añaden 125 cc de amoniaco
25 concentrado y se disuelve inmediatamente en éter la



289710

- 17 -

base separada. Para convertir la base en el sulfato, se añade la solución etérea, despacio, gota a gota y agitando bien a 10-12^o, a una solución de 400 cc de ácido sulfúrico 2-n. Se separa el éter, se sacude la solución acuosa con carbón activo, se la filtra y se
5 la evapora en vacío de chorro de agua. Para cristali-
zar el residuo, se hierve este con acetona y luego se enfria la solución con agua helada y se separa el pre-
cipitado filtrando por succión. Se obtienen 86,8 g
de sulfato de 2-(beta-cloro-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
10 -octahidro-isoquinolina, de punto de fusión 126-127^o.
Después de concentrar la acetona, se obtienen otros
5,9 g del compuesto. El producto así obtenido puede
cristalizarse en alcohol/éter, y el punto de fusión de
este producto purificado es de 128-129^o.

15
32 g de 2-(beta-cloro-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
-octahidro-isoquinolina (obtenida por descomposición
del sulfato con sosa cáustica diluida y el tratamiento
final corriente) se calientan a 100^o en una autoclave,
20 bajo presión de nitrógeno de 30 atmósferas, durante 24
horas, junto con 100 cc de solución alcohólica al 33%
de dimetilamina. La mezcla reaccional obtenida se
concentra bajo presión reducida y luego se disuelve el
residuo en una pequeña cantidad de agua y se le alcaliniza
25



5

289710

- 18 -

por adición de sosa cáustica. La base separada se recoge en éter y la capa etérea se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el éter quedan 30 g de producto bruto, que se somete a destilación fraccionada en vacío de chorro de agua. Se obtienen 28 g de 2-(beta-

5 -dimetilamino-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, de punto de ebullición 145-146°/12 mm. El diclorhidrato, preparado como se indica en el Ejemplo 2, funde a 254-255° y es idéntico al diclorhidrato sintetizado en el Ejem-

10 plo 2.

Para sintetizar 2-[beta-(4'-fenil-piperazino)-

-etil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina se calienta 11 g de 2-(beta-cloro-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-

15 -isoquinolina a temperatura de ebullición, en reflujo y durante una noche, con 10 g de fenil-piperazina y 9 g de potasa en 500 cc de acetona, luego se concentra la

mezcla reaccional se distribuye el residuo entre éter

20 y agua, se lava la fase etérea hasta neutralidad, se la seca y se la concentra. El residuo es disuelto en alcohol, y a la solución así obtenida se añade ácido clorhídrico alcohólico. El diclorhidrato de 2-[beta-

25 -(4'-fenil-piperazino)-etil]-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina que así se precipita es separado por filtración y secado. Para purificarlo, se le puede recristalizar del alcohol. Punto de fusión, 274°.



Para sintetizar la 2- β -(4'-hidroxietil-
-piperazino)-etil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina,
se agitan 17 g de 2-(beta-cloro-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
-octahidro-isoquinolina a 100^o y durante 3 horas con
5 23 g de hidroxietil-piperazina. Después de enfriar,
se añade solución de potasa al 50% y se recoge en cloro-
formo el aceite separado. La solución clorofórmica se
lava hasta neutralidad, se seca y se concentra, El residuo
se disuelve en etanol y se trata con ácido clorhídrico
10 etanólico. Cristaliza así espontáneamente la 2- β -(4'-
-hidroxietil-piperazino)-etil-1,2,3,4,5,6,7,8-
-octahidro-quinolina, en forma del triclorohidrato. Recris-
talizado del metanol, este funde a 161-162^o.

De manera análoga puede sinterizarse la
15 2-(beta-morfolino-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoqui-
nolina a partir de la 2-(beta-cloro-etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
-octahidro-isoquinolina y la morfolina. El diclorohidrato
funde a 284-287^o.

E J E M P L O 6.

20

17,3 g de 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina
se hierven en reflujo durante 4 horas con 14,0 g de
oxima de cloro acetona, en 50 cc de acetona, con lo que



289710

- 20 -

la sal cuaternaria se separa pronto en forma cristalina. Después de enfriar y dejar en reposo, se separan los cristales filtrado por succión y se los seca. El producto se recrystaliza de alcohol/éter, con lo que se obtie-
5 nen 29 g de cloruro de 2-(beta-hidroximino-n-propil)5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinio, de punto de fusión 194^o,

La sal cuaternaria obtenida antes se disuelve en 300 cc de metanol y 9,2 gc de agua y luego se añaden 4,6 g de hidruro bórico de sodio en porciones, a 20^o y
10 agitando. A continuación se deja la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente. Después se separa el disolvente por destilación a presión reducida, se trata el residuo con agua y se recoge en éter la base separada. Una vez efectuado el acabado usual de la fase etérea,
15 quedan 24 g de 2-(beta-hidroximino-n-propil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina en forma de aceite.

9 g de la base obtenida tal como se ha descrito antes se disuelven en 100 cc de éter absoluto, y mientras se agita en atmósfera de nitrógeno, se añaden
20 a gotas a una suspensión de 5 g de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter absoluto, de tal manera que la solución reaccionar se mantenga en ligero reflujo. Después de una noche de reposo, se descompone el exceso



de hidruro de litio y aluminio, por adición de sosa cáustica concentrada, Se separa por decantación la solución etérea y se extrae el residuo una vez más con éter. Las soluciones etéreas combinadas se lavan con
5 agua, se secan y se concentran en vacío de chorro de agua. El residuo se destila en alto vacío. Se obtienen 4,5 g de 2-(beta-amino-n-propil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-
-isoquinolina, de punto de ebullición $67-68^{\circ}/0,05$ mm. El diclorhidrato obtenido a partir de ella funde a
10 $220-223^{\circ}$. Punto de fusión del sulfosalicilato: 216° .

La oxima de cloro-acetona empleada como material de partida puede prepararse de la manera siguiente:

Una mezcla, a temperatura de hielo, de 14,3 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100cc de agua y 28 g
15 de carbonato sódico anhidro en 40 cc de agua, se añade a gotas a 20 g de cloro-acetona, agitando bien y 0° . Una vez terminada la adición, se agita todavía la mezcla reaccional por breve tiempo, a temperatura ambiente, y luego se la recoge en éter. Después de lavar, secar y concentrar
20 la solución etérea, se destila el residuo bajo presión reducida. Se obtienen 14 g de oxima de cloro-acetona, con punto de ebullición $73-74^{\circ}/14$ mm.



EJEMPLO 7.

13,6 g de 2-(beta-amino-n-propil)-1,2,3,4,5,6,7,8-
-octahidro-isoquinolina se calientan a 75° y durante 4 horas
con 130 cc de solución acuosa al 38% de formaldehído y
5 130 cc de ácido fórmico al 100%. Luego se concentra la
mezcla bajo presión reducida y se alcaliniza el residuo
con amoníaco. La base separada se recoge en éter y
luego la solución etérea se lava con agua, se seca y se
concentra. Quedan 15 g de producto bruto, Después de
10 destilar la base, se obtienen 13 g de 2-(beta-dimetilamino-
-n-propil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, de
punto de ebullición 85-87°/0.01 mm. El oxalato, que se
preparar por adición de ácido oxálico en acetona, funde
a 125-126°.

15

EJEMPLO 8.

a) Se preparan pastillas de la composición
siguiente:

20	diclorhidrato de 2-(beta-dimetilamino- -etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina	55,28 mg
	lactosa	40 mg
	almidón de maiz	49,72 mg
	talco	5 mg

25

peso de la pastilla 150 mg



2897 10

b) Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	diclorhidrato de 2-(beta-dimetilamino- -etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina	136,64 mg
5	lactosa	100 mg
	almidón de maiz	93,36 mg
	talco	10 mg
		<hr/>
	Peso de las pastillas	340 mg

10 c) Se llenan cápsulas de gelatina con la mezcla siguiente:

	diclorhidrato de 2-(beta-dimetilamino- -etil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina	202,5 mg
	talco	17,5 mg
	gelatina	0.44 mg
		<hr/>
15	Contenido de una cápsula de gelatina	220-44 mg

= . =

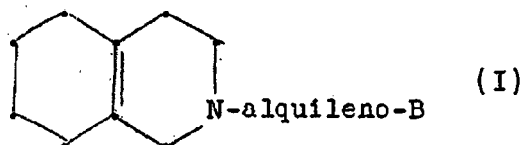


289710

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 8179/62 del 6 de julio de 1962.

5. 1. Un procedimiento para la fabricación de octahidro-isoquinolinas substituidas de la fórmula general



10.

donde "alquilenno" representa un radical alquilénico de cadena recta o ramificada, con 2 o 3 átomos de carbono, y B es un grupo aminico primario, secundario o terciario.

15.

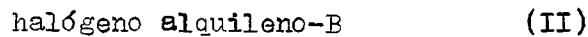
así como de sus sales, que consiste en cuaternizar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina, introduciendo así el radical -alquilenno-B o un radical convertible en este, en reducir el compuesto obtenido al correspondiente compuesto octahidro-isoquinolínico, en convertir, si se desea, el radical unido al átomo de nitrógeno en radical-alquilénico B y en convertir, si se desea, el producto así obtenido en una sal.

20.



5. 2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, que consiste en cuaternizar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un nitrilo o un éster alquílico de un ácido halogen-acético o un ácido alfa- o beta-halogen-propiónico en reducir la sal cuaternaria resultante a octahidro-isoquinolina 2-substituida y en convertir el radical cianoalquílico o alcoxicarbonilalquílico situado en la posición 2 de esta en el radical -alquileo-B.

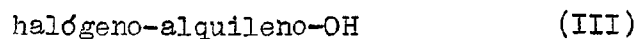
10. 3. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, que consiste en cuaterniar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un compuesto de la fórmula



15. donde "alquileo" y B tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

en reducir la sal cuaternaria resultante a la correspondiente octahidro-isoquinolina y en alquilar, si se desea, esta última.

20. 4. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, que consiste en cuaternizar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con un compuesto de la fórmula





donde "alquileo" tiene el significado
expuesto en la reivindicación 1,

5. en reducir la sal cuaternaria resultante a la correspondiente 2-hidroalquil-octahidro-isoquinolina, en convertir el grupo hidroxilo en un grupo halógeno por medio de un agente de halogenación y en tratar la 2-halogenoalquil-octahidro-isoquinolina con amoníaco o con una amina primaria o secundaria.

10. 5. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, cuando se aplica a compuesto en los que el radical -alquilénico-B representa una cadena lateral de beta-amino-n-propil insustituido o N-sustituido, procedimiento que consiste en cuaternizar 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina con una oxima de halogenoacetona, en
15. reducir la tetrahidro-isoquinolina a octahidro-isoquinolina reduciendo el grupo hidroximínico a grupos amínicos y, si se desea, en alquilar esta última.

20. 6. Un procedimiento según se define en la reivindicación 2, que consiste en convertir el radical cianoalquilo que está situado en la posición 2 a radical -alquileo-B por reducción y, si se desea, alquilación consecutiva.

7. Un procedimiento según se define en la reivindicación 2, que consiste en convertir el radical alcoxicarbonilalquilo que está situado en la posición 2, por

2897 10



5. tratamiento con amoniaco o con una amina primaria o secundaria, en un radical carbamoilalquílico N-monosustituido o N,N-disustituido y, si se desea, en convertir este último en el radical -alquilenno-B por reducción, y si es preciso, N-alquilación.

8. Un procedimiento para la fabricación de octahidro-isoquinolinas sustituidas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de julio de 1963.

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

p. a.

JAJME ISEBN MRALLES

R.P.