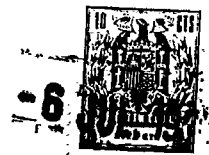


30 1736



301736

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO

Patente de invención por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

r.s. N.V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h
Brocades-Stheeman y Pharmacia (sociedad holandesa).

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Amsterdam-C (Holanda)
27 - 39 Looiersgracht.

 OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA".

=====

Prioridad:

Solicitud patente inglesa 27.022/63 del 8 de julio 1963.

Inventor:

Don Johan Gootjes (holandés).

.....



-C JUL.

301736

1

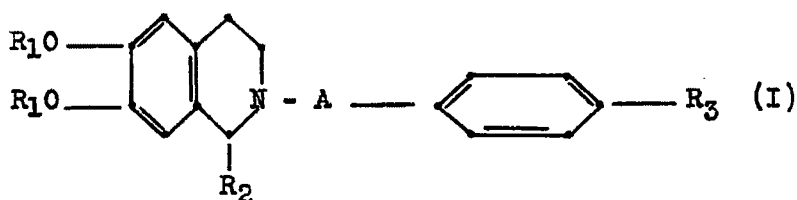
1

5

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de tetrahydroisoquinolina terapéuticamente útiles y a su adición de ácido y sales cuaternarias.

10

De acuerdo con el presente invento, los nuevos derivados de tetrahydroisoquinolina tienen la fórmula:



15

20

25

en que A representa un radical más bajo de alquileno, un radical hidroxil más bajo de alquileno o un radical oxo más bajo de alquileno, R₁ representa alquilo más bajo, R₂ representa hidrógeno o alquilo más bajo, y R₃ representa un átomo de halógeno, preferentemente cloro. Por los términos de "alquilo más bajo" y "alquileno más bajo" como se emplean en la memoria descriptiva, se entienden grupos de alquilo rectos o ramificados y grupos de alquileno, respectivamente, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, amilo, metileno, trimetileno y semejantes.

Los antes mencionados nuevos derivados de tetra-



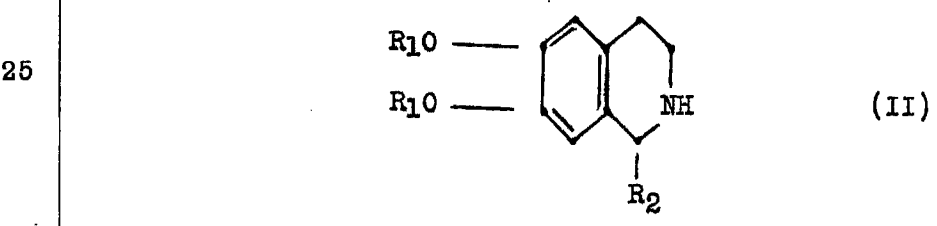
-C JUL 1944

301736

2

1 hidroisoquinolina son compuestos terapéuticamente activos .
 teniendo actividad analgésica. Cuando se emplean para fines
 terapéuticos, pueden usarse como tales o en la forma de sa-
 les de adición de ácido no tóxicas, esto es sales que no son
 5 perjudiciales para el organismo animal cuando se utilizan
 en dosis terapéuticas, derivadas de ácidos inorgánicos tales
 como los ácidos hidrohálicos (es decir los ácidos clorhídri-
 co y el hidrobromico) y ácidos orgánicos tales como maléico,
 10 fumárico, cítrico, tartárico y oxálico. Las sales cuaterna-
 rias, especialmente los haluros son generalmente útiles pa-
 ra el aislamiento de los productos. Son compuestos preferi-
 dos los de la fórmula I, en que A representa un grupo de al-
 quileno más bajo de 2 a 4 átomos de carbono, R₁ y R₂ cada
 uno representa un grupo de metilo y R₃ representa un átomo
 15 de cloro, y especialmente 2-(4'-clorofenilpropil)-1,2,3,4-
 tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolina y sus sales de
 adición de ácido.

De acuerdo con una característica del presente in-
 20 vento, los derivados de tetrahydroisoquinolina de la fórmu-
 la I son preparados por el procedimiento que comprende el
 hacer reaccionar bajo las condiciones de la reacción de Man-
 nich un compuesto de la fórmula:



301736

-6

JUN

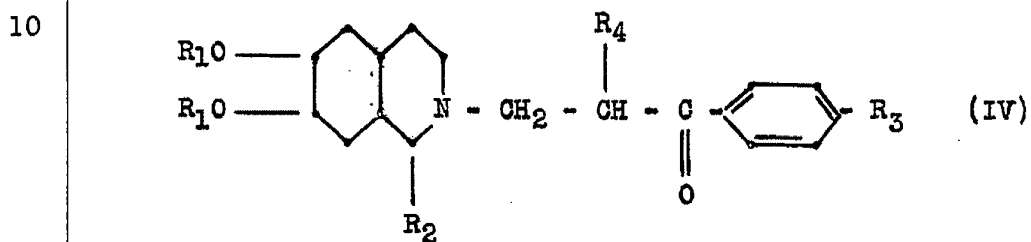


3

1 (en que R_1 y R_2 son como se ha definido aquí anteriormente)
 con formaldehído y una cetona de la fórmula:



5 en que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de al-
 quilo teniendo no más de 3 átomos de carbono, y R_3 es como
 se ha definido aquí anteriormente) para formar un compues-
 to de la fórmula:



15 (en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí
 anteriormente) y reduciendo opcionalmente el grupo de carbo-
 nilo en el producto obtenido al grupo $-CH_2-$ ó $-CHOH-$ por mé-
 todos conocidos para tales reducciones. La reducción del gru-
 20 por de carbonilo al grupo de metileno se efectúa preferente-
 mente por el método de acuerdo con Wolff-Kishner o Clemen-
 sen; la reducción del grupo de carbonilo a $-CHOH-$ se efec-
 túa ventajosamente con agentes tales como borohidruro de so-
 dio o isopropóxido de aluminio.

25 De acuerdo con otra característica del invento,
 los derivados de tetrahydroisoquinolina de la fórmula I son
 preparados por el procedimiento que comprende el hacer reac-
 cionar un compuesto de isoquinolina de la fórmula II con un



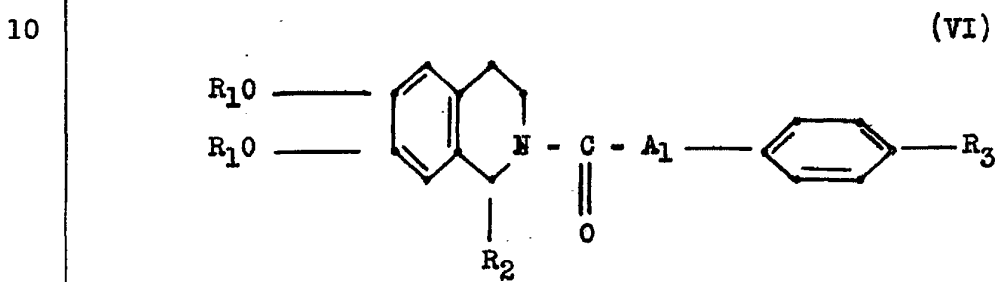
301736

4

1 haluro de ácido de la fórmula general:

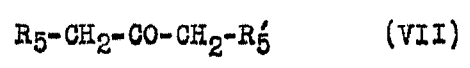


5 en que R_3 es como se ha definido aquí anteriormente, X representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro) y A_1 es tal que la agrupación $-\text{CH}_2-\text{A}_1$ tiene el mismo significado que A como se ha definido aquí anteriormente, y reduciendo opcionalmente el grupo carbonilo en el producto resultante de carboxamida de la fórmula:



15 (en que los distintos símbolos ^{son} como se ha definido aquí anteriormente) a metileno con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio.

20 De acuerdo con otra característica del invento, un compuesto de la fórmula II es condensado bajo las condiciones de la reacción de Mannich con formaldehído y con una cetona de la fórmula:



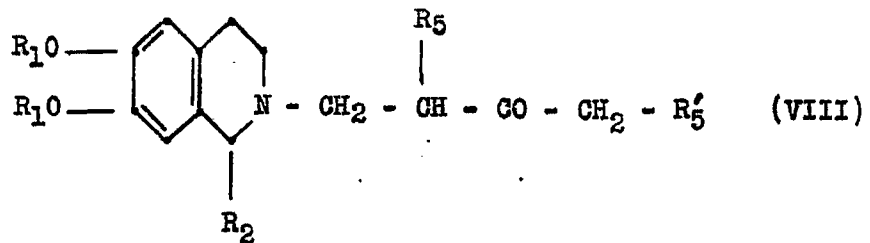
25 (en que R_5 y R'_5 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo) para formar un compuesto de tetrahidroisoquinolina de la fórmula:



301736

5

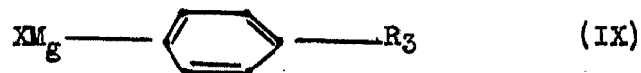
1



5

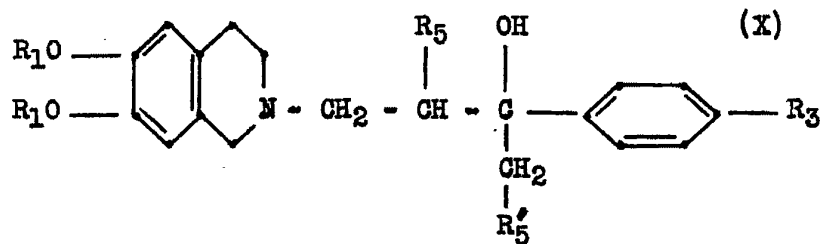
(siendo los varios símbolos como se ha definido aquí anteriormente) que se hace reaccionar con un compuesto de Grignard de la fórmula:

10



(en que R_3 y X son como se ha definido aquí anteriormente), el complejo resultante de órgano-magnesio se hidroliza para dar un alcohol de la fórmula:

15



20

y el grupo de hidroxialquileo en aquel alcohol se convierte opcionalmente en el correspondiente radical de alquileo por deshidratación, por ejemplo con ácido sulfúrico y reducción catalítica de acuerdo con métodos conocidos.

25

Según otra característica del invento, los derivados de tetrahidroisoquinolina de la fórmula I se preparan por el procedimiento que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un haluro de la fórmula



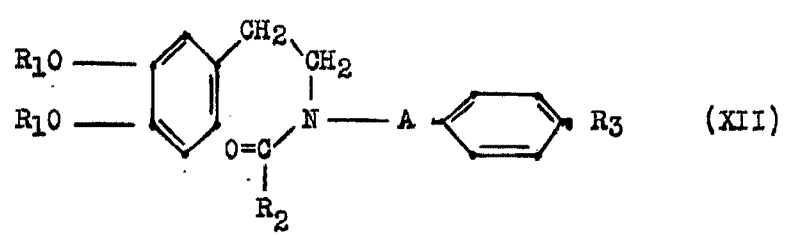
304736

1 la general:



5 en que A_2 representa un enlace simple o una agrupación A_1 ; A_1 , siendo R_3 y X como se ha definido aquí anteriormente. La reacción se realiza preferentemente calentando los productos en reacción en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, benceno.

10 En los procedimientos arriba mencionados, se emplea como reactivo un compuesto de tetrahidroisoquinolina. Sin embargo, también pueden prepararse los derivados de tetrahidroisoquinolina de la fórmula I por formación del anillo mismo de isoquinolina. Por lo tanto, de acuerdo con otra característica del invento, se preparan por la ciclización de compuestos de la fórmula general:



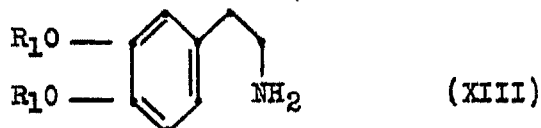
20 (en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí anteriormente), preferentemente por tratamiento con oxocloruro de fósforo bajo las condiciones de la reacción Bischler-Napieralski, y reducción por métodos conocidos del compuesto resultante de 3,4-dihidroisoquinolina al correspondiente derivado de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de la fórmula I.

25 Los materiales de partida de la fórmula XII, por

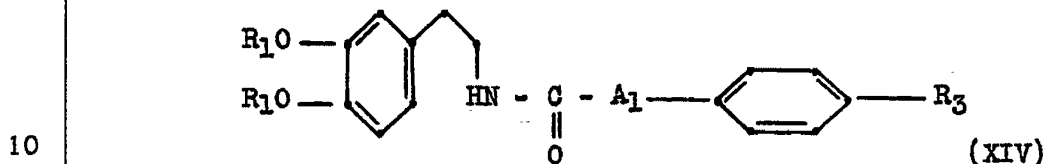


30,736

1 ejemplo, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fenetilamina de la fórmula:

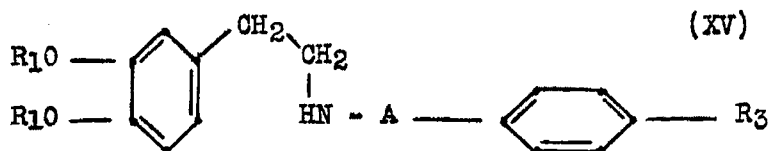


5 con un compuesto de la fórmula V para formar un compuesto de carboxiamida de la fórmula:

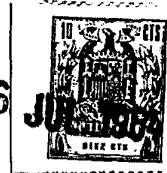


15 (en que los símbolos que se indican son como se ha definido aquí anteriormente) reduciendo el grupo de carbonilo en la carboxiamida a metileno con un agente reductor como hidruro de litio y aluminio, y haciendo reaccionar la amina secundaria resultante con un haluro de alcanilo de la fórmula $R_2\text{-COX}$, en que R_2 y X son como se ha definido aquí anteriormente.

20 Otro método para formar el núcleo de isoquinolina es la reacción de Pictet-Spengler. Así un compuesto de la fórmula general:



(en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí



-8

361736

8

1 anteriormente) se hace reaccionar con un aldehído de la fórmula $R_2CH=O$, (en que R_2 es como se ha definido anteriormente) bajo las condiciones de la síntesis de Pictet-Spengler.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento:

EJEMPLO 1

5 A una solución de 12,4 g de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina en 67 ml. de benceno y 16 g. de piridina se añaden 12,0 g de cloruro de β -(4-clorofenil)propionilo a una temperatura de 20°C agitando. Se continúa agitando durante un periodo de alrededor de una hora
10 después de completar la adición, La mezcla es lavada con ácido clorhídrico 2N con una solución diluída de hidróxido de sodio, y con agua y después se seca con sulfato sódico anhidro. Después de filtración, se quita el disolvente por
15 destilación a presión reducida. El residuo es tratado con metanol. Se obtienen 12 g de 2-(4'-clorofenilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina. El compuesto es purificado por cristalización desde metanol, punto de fusión 116-117°C.

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{24}O_3NCl$	C: 67,45	H: 6,47	N: 3,75
Hallado:	C: 67,52	H: 6,34	N: 3,61

EJEMPLO 2

25 A una suspensión de 1 g. de hidruro de litio aluminio en 100 ml. de éter anhidro se añaden 8 g. de 2-(4'-clorofenilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-



-6

301736

9

1 metilisoquinolina. La mezcla se calienta a reflujo durante
4 horas, se enfría y el complejo de litio se descompone por
la adición de agua. Se añade Hyflo Supercel (ayuda de fil-
tro) y se filtra la mezcla. La capa de HYflo Supercel sobre
5 el filtro se lava con éter. Las soluciones etéricas combina-
das se secan con sulfato sódico anhidro. Después de filtra-
do se añade una solución de ácido fumárico. Se precipita el
fumarato de 2-(4'-clorofenilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-
dimetoxi-1-metilisoquinolina. Por recristalización desde
10 una mezcla de metanol y éter, se obtienen 6 g. del producto
que se funde a 195-197°C.

Análisis:

Calculado para $C_{25}H_{30}O_6NCl$ C: 63,08 H: 6,35 N: 2,94

Hallado: C: 63,27 H: 6,31 N: 2,99

15 EJEMPLO 3

Una mezcla de 6 g. de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-
dimetoxi-1-metilisoquinolina, 10 g. de cloruro de p-cloro-
bencilo y 100 ml. de benceno se hierve a reflujo durante un
20 periodo de 8 horas. Después de enfriar, se añade éter y se
introduce cloruro gaseoso de hidrógeno. El precipitado se
separa por filtrado y se disuelve en una mezcla de metanol
y éter. Se obtienen aproximadamente 3 g. de 2-(4'-cloroben-
cil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina en
25 la forma de su hidrocioruro, con punto de fusión de 196-
197°C. La solución se concentra por evaporación. Se la tra-
ta con agua y con una solución de carbonato potásico para



301736

10

1 formar la base libre y después se extrae con éter. La capa de éter se separa y seca con sulfato de sodio. Después de filtración se añade una solución de ácido fumárico en dioxano haciendo que se precipite el fumarato de 2-(4'-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina.

5 La sal se separa por filtrado y se cristaliza desde etanol, punto de fusión 160-162°C.

Análisis:

Calculado para $C_{23}H_{26}HO_6Cl$: C: 61,67 H: 5,85 N: 3,13

Hallado: C: 61,39 H: 6,06 N: 3,30

10

EJEMPLO 4

15

20

25

Una mezcla de 8,2 g. de N- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil-N-(3,4-dimetoxifenetil)acetamida, 33,8 g. de oxiclورو de fósforo recién destilado y 20 ml. de benceno se hierve a reflujo durante 4 horas. Se separa por destilación el oxiclورو de fósforo residual y se añade metanol al residuo, que entonces es vertido en agua. La solución acuosa se hace alcalina por adición de carbonato potásico y se extrae con éter. La capa de éter se separa y seca con sulfato sódico. Después de filtración, se añade una solución de cloruro de hidrógeno en éter. El cloruro precipitado se 2- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina se separa filtrándose y se cristaliza desde una mezcla de etanol y éter, punto de fusión 99-103°C. El perchlorato purificado del compuesto de isoquinolina se funde a 136-139°C.

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{25}Cl_2 HO_6$ C: 55,0 H: 5,5 N: 3,1
Hallado: C: 54,9 H: 5,4 N: 3,0

301736



11

1 En un recipiente cerrado, 1,97 g. del cloruro cua-
ternario arriba preparado se reduce con hidrógeno en una so-
lución alcohólica empleando óxido de platino como cataliza-
dor. Después de separación del platino por filtración, se
5 destila el alcohol. La base es liberada por adición de una
solución de carbonato potásico. La base es recibida con éter,
la solución es secada y el fumarato es precipitado por adi-
ción de una solución etérica de ácido fumárico. El fumarato
de 2- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dime-
10 toxi-1-metilisoquinolina así obtenido se funde a 189-191°C.

La N- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil-N-(3,4-dimetoxi-
fenetil)-acetamida empleada como material de partida puede
prepararse como sigue:

15 A una mezcla de 27,15 g. de homoveratrilamina,
150 ml. de benceno anhidro y 40 ml. de piridina se añaden a
gotas agitando 30,45 g. de cloruro de p-clorofenilpropioni-
lo. La temperatura sube hasta alrededor de 70°C. Se continúa
agitando durante aproximadamente una hora y se añade agua.
20 N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(p-clorofenil)propionamida se pre-
cipita y se separa filtrando. Del filtrado se separa la ca-
pa de benceno, se lava con ácido clorhídrico diluido, con
una solución diluida de hidróxido de sodio y después con
25 de filtración se quita el disolvente por evaporación. El re-
siduo es cristalizado desde etanol. La fracción obtenida se
añade a la porción de amida resultante de la filtración,



301736

12

1

punto de fusión 125-126°C.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_3$ C: 65,6 H: 6,4 N: 4,0

Hallado C: 65,7 H: 6,4 N: 3,9

5

42 g. de N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(p-clorofenil)-propionamida en 700 ml. de tetrahidrofurano se añade a gotas a una suspensión de 4,56 g. de hidruro de litio aluminio en 100 ml. de éter. La mezcla es hervida a reflujo durante dos horas y después se descompone por adición de la cantidad calculada de agua. Para facilitar la filtración se añade Hyflo Supercel y el precipitado se filtra separándose. El filtrado es secado y el disolvente quitado por destilación. El residuo es disuelto en éter. Una solución etérica de cloruro de hidrógeno se añade a la solución de la base libre y el hidrocioruro de N- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil $\sqrt{3}$ -3,4-dimetoxifenetilamina se precipita. Se filtra separándose y se cristaliza desde una mezcla de etanol y éter, punto de fusión 216-218°C.

10

15

Análisis:

20

Calculado para $C_{19}H_{25}Cl_2NO_2$ C: 61,6 H: 6,8 N: 3,8

Hallado: C: 61,9 H: 6,8 N: 3,6

25

A una solución de 20,0 g. de N- $\sqrt{3}$ -(p-clorofenil)propil $\sqrt{3}$ -3,4-dimetoxifenetilamina en 60 ml. de benceno anhidro y 16 ml. de piridina, se añaden 4,7 g. de cloruro de acetilo. La mezcla es refluida durante una hora y después se descompone con agua. La capa de benceno es separada, lavada con ácido clorhídrico 2N en solución, con solución de



1 hidróxido sódico 2 N y después con agua. Después de secar
con sulfato sódico y de filtrar, el disolvente es separado
por destilación. La N-[3-(p-clorofenil)propil]-N-(3,4-dime-
toxifenetil)acetamida residual puede usarse para la síntesis
5 dada arriba como ejemplo sin ulterior purificación.

5 EJEMPLO 5

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
pero sustituyendo una cantidad equivalente de 1,2,3,4-tetra-
hidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina por la 1,2,3,4-tetrahidro-
10 6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina, 2-(4'-clorofenilpropionil)-
1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina es preparada.
Después de cristalización desde metanol, el punto de fusión
del producto es de alrededor de 76-78°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{22}O_3NCl$ C: 66,76 H: 6,17 N: 3,9

Hallado: C: 66,82 H: 6,27 N: 3,67

EJEMPLO 6

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo
2, pero sustituyendo una cantidad equivalente de 2-(4'-clo-
20 rofenilpropionil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinoli-
na por la 2-(4'-clorofenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-
6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina, se prepara 2-(4'-clorofe-
nilpropil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina en
25 forma de la sal de fumarato. El punto de fusión del fumara-
to después de cristalización desde acetona es 206-208°C.



-6

30:736

14

1 Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{28}O_6NCl$ C: 62,40 H: 6,11 N: 3,04

Hallado: C: 62,70 H: 6,12 N: 3,10

EJEMPLO 7

5 5 g. de 2-(3-oxobutil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina naftaleno-2-sulfonato (preparado como se describe en la patente de Estados Unidos No. 3.009.918) se trata con carbonato potásico para liberar la base, que entónces es extraída con éter. La solución es secada con sulfato sódico. Después de filtración, la solución se añade rápidamente a una solución de Grignard preparada de 4 g. de p-clorobromobenceno y 0,6 g. de magnesio en 50 ml. de éter. Aparece un precipitado blanco, que es redissuelto por la adición de algún tetrahidrofurano. La mezcla se refluxe durante un periodo de tres horas, se enfría y se descompone por la adición de agua. Se añade Hyflo Supercel y se separa filtrándose el hidróxido de magnesio. Se separa la solución atérica, se seca con sulfato sódico se filtra y concentra por evaporación del disolvente. El aceite residual de 2-
10 [3-4'-clorofenil)-3-hidroxibutil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina es entónces tratado con una solución de ácido fumárico en dioxano. El fumarato del compuesto así
15 obtenido se funde a 190-191°C. después de cristalización desde una mezcla de metanol y éter.

25 Análisis:

Calculado para $C_{25}H_{30}O_7NCl$ C: 61,03 H: 6,15 N: 2,85

Hallado: C: 60,83 H: 6,27 N: 2,95



15

301736

1 EJEMPLO 8

5 1,2 g de hidrocloreuro de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina, 7,7 g. de p-cloroacetofenona, 3 g. de paraformaldehido y 1 gota de ácido clorhídrico concentrado se disuelven en 50 ml. de etanol y la mezcla es refluida durante 8 horas. El hidrocloreuro de 2- $\sqrt{3}$ -(4'-clorofenil)-3-oxpropil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina cristaliza al enfriar. El punto de fusión del compuesto después de cristalización de una mezcla de etanol y éter es de 161-163°C.

10 Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{25}O_3NCl$ C: 61,47 H: 6,14 N: 3,42

Hallado: C: 61,18 H: 6,33 N: 3,40

15 EJEMPLO 9

Una mezcla de 4 g. de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina y 2 g. de β -p-dicloropropiofenona se calienta lentamente a 150°C y se mantiene a esta temperatura durante alrededor de 15 minutos. Después de enfriar se añade 100 ml. de éter y después de ello se introduce gas seco de cloruro de hidrógeno. El precipitado formado se separa por filtrado y se cristaliza desde una mezcla de etanol y éter. El hidrocloreuro de 2- $\sqrt{3}$ -(4'-clorofenil)-3-oxo-propil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina obtenido se funde a 161-163°C.

20 EJEMPLO 10

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-



301736

1 plo 1, pero sustituyendo una cantidad equivalente de 4-clo-
robenzoilcloruro por el β -(4-clorofenil)propionilcloruro,
se prepara 2-(4'-clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dime-
toxi-1-metilisoquinolina. Después de cristalización desde
5 metanol, el punto de fusión del producto es alrededor de
185-185,5°C.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{20}O_3NCl$ C: 65,98 H: 5,83 N: 4,05

Hallado: C: 65,80 H: 5,69 N: 3,99

EJEMPLO 11

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-
plo 2, pero sustituyendo una cantidad equivalente de 2-(4'-
clorobenzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metiliso-
quinolina por la 2-(4'-clorofenilpropionil)-1,2,3,4-tetra-
15 hidro-6,7,-dimetoxi-1-metilisoquinolina, se prepara 2-(4'-
clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoqui-
nolina. El punto de fusión del fumarato después de cristali-
zación desde metanol es 158-159°C.

EJEMPLO 12

20 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo
1, pero sustituyendo una cantidad equivalente de p-clorofe-
nilacetilcloruro por el cloruro de β -(4-clorofenil)propio-
nilo, se prepara 2-(4'-clorofenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-
25 6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina. Después de cristalización
desde éter de petróleo (alcance de ebullición 100-140°C) el
punto de fusión del producto es 123-124°C.



-6

17

301736

1 Análisis:

Calculado para $C_{20}H_{22}O_3NCl$ C: 66,76 H: 6,17 N: 3,89

Hallado: C: 67,20 H: 6,20 N: 4,08

EJEMPLO 13

5 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero sustituyendo una cantidad equivalente de γ -(4-clorofenil)butirilcloruro (F. Bergmann, D. Schapiro, J. Org. Chem. 12, 57-66-(1947) por el cloruro de β -(4-clorofenil)propionilo, se prepara 2-[4'-clorofenil]butiril-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina. Después de cristalización desde etanol, el punto de fusión es 127-128°C.

10 Análisis: Calculado para $C_{22}H_{26}O_3NCl$ C: 68,12 H: 6,75 N: 3,62

Hallado: C: 68,08 H: 6,59 N: 3,76

EJEMPLO 14

15 Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 pero sustituyendo una cantidad equivalente de 2-[4'-clorofenil]butiril-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina por la 2-[4'-clorofenil]propionil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina y tetrahidrofurano por el éter, se prepara 2-[p-clorofenil]butil-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metilisoquinolina. La base se convierte en la sal de oxalato por tratamiento de una solución en éter con una solución de ácido oxálico en el mismo disolvente. El punto de fusión del oxalato es 132-134°C. Después de secar sobre P_2O_5 .

20 Análisis:

25 Calculado para $C_{24}H_{30}O_6NCl$ C: 62,12 H: 6,54 N: 3,01

301736



18

1 Hallado: C: 61,65 H: 6,56 N: 3,28

EJEMPLO 15

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 pero sustituyendo una cantidad equivalente de hidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina por el hidrocloreto de 1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolina, se prepara hidrocloreto de 2-(3-(4'-clorofenil)-3-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina.

10 El hidrocloreto crudo es convertido en la base libre por tratamiento con una solución de hidróxido. La base libre es recibida con éter y después de secada y filtrada, la solución etérica es tratada con ácido maléico en éter. El maleato precipita y es separado por filtrado. El punto de fusión del maleato es 151-153°C. después de cristalización desde una mezcla de acetona-éter.

15

Análisis:

Calculado: para $C_{24}H_{26}O_7NCl$ C: 60,56 H: 5,51 N: 2,94

Hallado: C: 60,28 H: 5,561 N: 3,07

EJEMPLO 16

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, pero sustituyendo una cantidad equivalente de bromuro de p-cloro-feniletilo por el cloruro de p-clorobencilo, se prepara 2-(4'-clorofeniletil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolina en la forma de la sal de fumarato. El punto de fusión del fumarato después de cristalización desde etanol es 158-160°C.

25



301736

1

Análisis:

Calculado para $C_{24}H_{28}NO_6Cl$ C: 62,40 H: 6,11 N: 3,03

Hallado: C: C: 62,64 H: 6,05 N: 3,19

5

El invento incluye dentro de su alcance preparaciones farmacéuticas conteniendo uno o más de los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula I, o sal del mismo de adición de ácido no tóxica, en asociación con un soporte farmacológicamente aceptable.

10

El preparado puede adoptar cualesquiera de las formas empleadas habitualmente para la administración de sustancias terapéuticamente activas, pero los tipos preferidos son los adecuados para administración oral y especialmente tabletas, píldoras y cápsulas que incluyen las sustancias. Las tabletas y píldoras pueden formularse con uno o más diluyentes o excipientes farmacológicamente aceptables tales como lactosa o almidón, e incluyen materiales de una naturaleza lubricante tales como estearato de calcio. Las cápsulas hechas de material adsorbible, tales como de gelatina, pueden contener la sustancia activa sola o en mezcla con un diluyente sólido o líquido. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires de la sustancia activa en agua u otro medio líquido comunmente usado para componer fórmulas oralmente aceptables, tales como parafina, o una base de jarabe o de elixir. La sustancia activa también puede estar presentada en una forma adecuada para administración parenteral,

15

20

25



1 por ejemplo, como una suspensión o emulsión en agua estéril
 o un líquido orgánico empleado para preparaciones inyecta-
 bles, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de
 oliva, o una solución estéril en un disolvente orgánico.

5

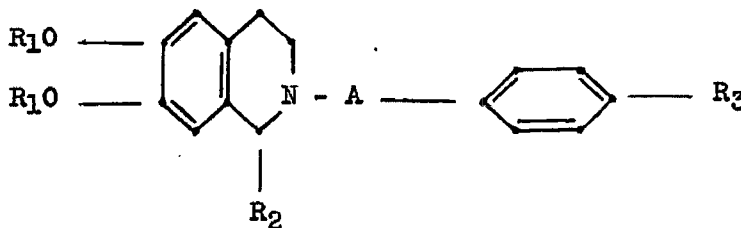
N O T A

10

La presente patente de inven-
 ción comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos
 derivados de tetrahidroisoquinolina de la fórmula:

15



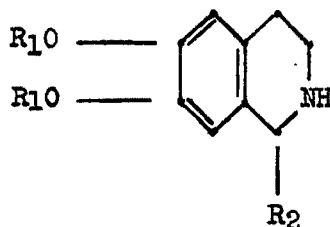
20

en la que A representa un alquileo más bajo, hidroxialqui-
 leno más bajo, o radical oxoalquileo más bajo, R₁ repre-
 senta un radical de alquilo más bajo, R₂ representa un áto-
 mo de hidrógeno o un radical alquilo más bajo, y R₃ repre-
 senta un átomo de halógeno, y sus sales de adición no tóxi-
 cas y compuestos cuaternarios de amonio, caracterizado por-
 que se hace reaccionar bajo las condiciones de la reacción

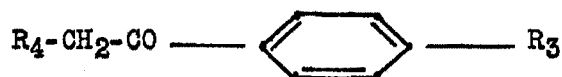
25



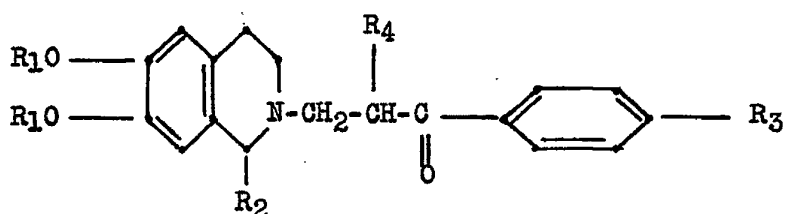
de Mannich un compuesto de la fórmula:



(en que R_1 y R_2 son como se ha definido aquí anteriormente) con formaldehído y una cetona de la fórmula:



(en que R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo teniendo no más de 3 átomos de carbono, y R_3 es como se ha definido aquí anteriormente), para formar un compuesto de la fórmula:



(en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí anteriormente) y reduciendo opcionalmente el grupo de carbonilo en el producto obtenido al grupo $-CH_2-$ ó $-CHOH-$ por métodos conocidos para tales reacciones.

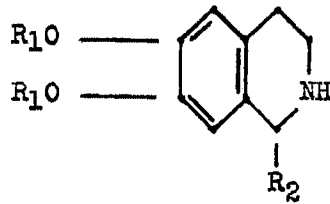
2.- Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahydroisoquinolina definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de isoquinolina de la fórmula:



3 736

22

1



5

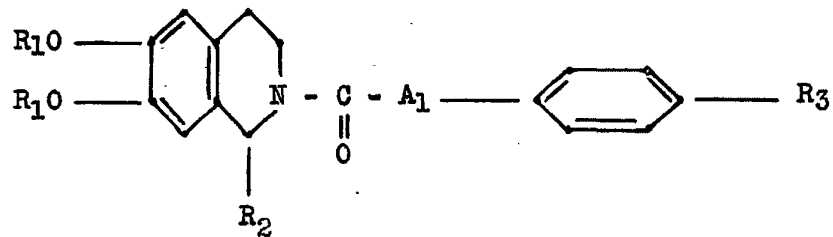
con un haluro de ácido de la fórmula general:



10

en que R_3 es como se ha definido aquí anteriormente, X representa un átomo de halógeno (preferentemente cloro) y A_1 es tal que la agrupación $-CH_2-A_1-$ tiene el mismo significado que A, como se ha definido aquí anteriormente, y reduciéndose opcionalmente el grupo carbonilo en el producto resultante de carboxamida de la fórmula:

15

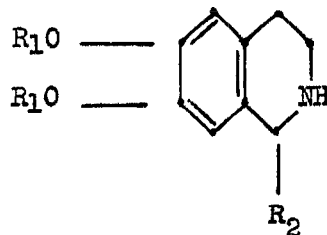


20

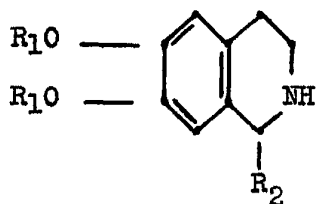
(en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí anteriormente) a un radical de metileno.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahydroisoquinolina definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula:

25



1 4.- Procedimiento para la preparación de derivados
de tetrahidroisoquinolina definidos en la reivindicación 1,
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la
fórmula:

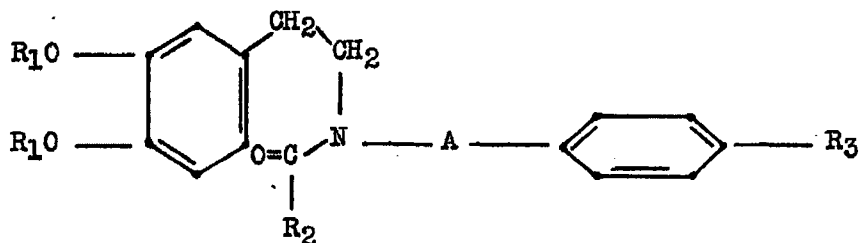


con un haluro de la forma general:



en que A₂ representa un enlace simple o una agrupación A₁;
A₁, siendo R₃ y X como se ha definido aquí anteriormente.

15 5.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de tetrahidroisoquinolina definidos en la reivindicación
1, caracterizado por la ciclización de compuestos de la fór-
mula general:

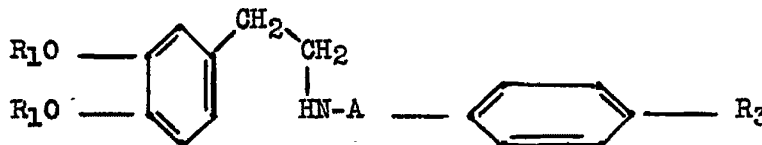


25 (en que los distintos símbolos son como se ha definido aquí
anteriormente), preferentemente por tratamiento con oxiclo-
ruro de fósforo bajo las condiciones de la reacción de Bis-
chler-Napieralski, y reducción por métodos conocidos del



1 compuesto resultante de 3,4-dihidroisoquinolina al derivati-
vo de la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de-
finida en la reivindicación 1.

5 6.- Procedimiento para preparación de derivados
de tetrahidroisoquinolina definidos en la reivindicación 1,
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general:



10 (en que los distintos símbolos son como se ha definido ante-
riormente), se hace reaccionar con un aldehído de la fórmu-
la $R_2CH=O$, (en que R_2 es como se ha definido anteriormente)
bajo las condiciones de la síntesis de Pictet-Spengler.

15 7.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de tetrahidroisoquinolina.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, la cual consta de veinticinco hojas
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20 Madrid, a 6 de julio de 1.964.

CARLOS ROEB
P. P.

-O-O-O-O-