

302224

RAN 4019/34



1964

302224

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS HETERO-
CICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

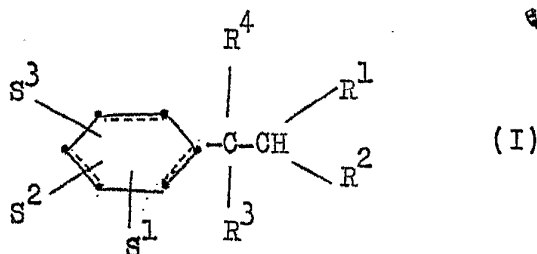
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de
isoquinolina y piperazina substituidos y a un procedimiento
para su fabricaci3n. El invento se refiere tambi3n a nuevos
compuestos que se producen con dicho procedimiento y a la pre-
5. paraci3n de ellos.

Los nuevos derivados proporcionados por el invento
son los compuestos de la f3rmula



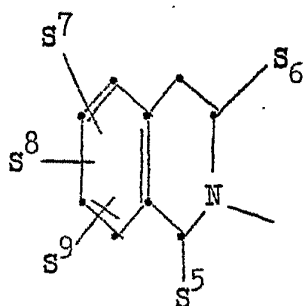
302224



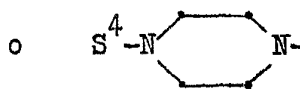
5.

donde R^1 es uno de los grupos siguientes

10.



(Ia)



(Ib)

15.

20.

R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior, R^4 representa hidroxí, alcoxi inferior o aciloxi inferior y S^1 , S^2 y S^3 representan cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro o amino, o donde dos valores adyacentes de alquilo inferior o alcoxi inferior S^1 , S^2 o S^3 están unidos para formar un grupo tetrametilénico o alquilen-dioxi, respectivam_ente, S^4 represen_ta alquilo inferior, alcocicarbonilo inferior, fenilo o fenilo

25.



302224

5. substituido, S⁵ representa hidrógeno alquilo inferior, alcoxicarbonil-alquilo, acilamino o hidroxialquilo, R⁶ representa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxicarbonilo inferior, y S⁷, S⁸ y S⁹ representan cada uno hidrógeno, hidroxialquilo inferior o aralcoxi, o donde dos valores adyacentes de alcoxi inferior están unidos para formar un grupo alquilendioxi inferior, y donde las líneas de trazos denotan ligaduras optativas,
10. y sus sales de adición de ácido,

- Las expresiones "alquilo inferior", "hidroxialquilo inferior", "alcoxi inferior" y "alcoxicarbonilo inferior", tal como aquí se usan, se refieren en particular a grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alquilendioxi"
15. "xi" se refiere, en particular, a grupos metilendioxi y etilendioxi. Los grupos acilamino preferidos son los grupos de acilamino inferior, como el grupo acetilamino. Los sustituyentes que pueden figurar en el grupo fenílico son, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxialquilo inferior (como metilo y etilo) y grupos de alcoxi inferior (como metoxi y etoxi). La expresión "halógeno"
20. incluye cloro, bromo, flúor y yodo. De preferencia, sin embargo, la expresión "halógeno" denota cloro o bromo.

- Según el procedimiento establecido por este invento,
25. los nuevos compuestos de fórmula I se obtienen haciendo reaco-



30222

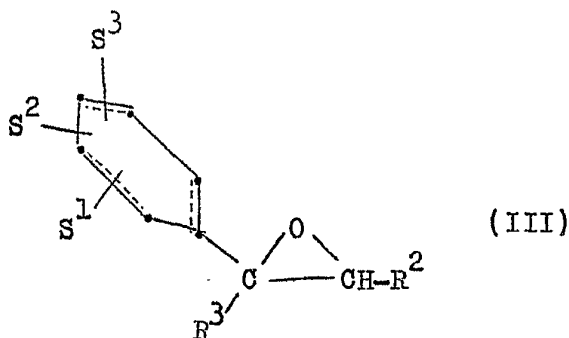
cionar una amina heterocíclica de la fórmula



5.

donde R^1 tiene el significado que se ha expuesto antes, o una sal de adición de ácido de la misma, con un epóxido de la fórmula

10.



15.

donde R^2 , R^3 , S^1 , S^2 , S^3 y las líneas de trazos tienen el significado que se ha expuesto antes,

20.

y, si es preciso, reduciendo cualquier grupo nitro del producto de la reacción a grupo amino y/o eterificando o esterificando el grupo hidroxílico, y si se desea, convirtiendo el producto de la reacción o el producto de la reducción y/o eterificación o esterificación en una sal de adición de ácido.

25.

La reacción de una amina heterocíclica de fórmula II con un epóxido de fórmula III puede efectuarse sencillísimamente mezclando los dos reactivos y calentando la mezcla obtenida. De conveniencia, la mezcla se calienta a tempe-



302224

ratura de unos 40°C a 100°C.

Además, cuando se usa como material de partida la amina base de fórmula II, su reacción con el epóxido puede efectuarse también en un disolvente orgánico, de 5. conveniencia a temperatura de unos 40°C a 100°C. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, el benceno, el tolueno, el dioxano, los alcoholes alifáticos inferiores, como el metanol y el etanol, etc., o sus mezclas.

Según otra modalidad, la reacción puede efectuarse 10. en una solución alcalina, de preferencia a temperatura ambiente. Este procedimiento es igualmente aplicable cuando se usa una base como material de partida y cuando se usa una sal de adición de ácido de tal base. El pH de la solución alcalina debe ser preferentemente de 9 a 11 más o menos. Un medio 15. apropiado de reacción alcalina consiste en una mezcla de alcohol alifático inferior (por ejemplo, metanol o etanol) y de un hidróxido alcalinometálico acuoso (por ejemplo, hidróxido sódico acuoso).

Los compuestos proporcionados por este invento, en 20. los que uno o más de los sustituyentes S^1 , S^2 y S^3 es el grupo amino, pueden obtenerse, ya sea empleando un epóxido correspondientemente substituido por amino, ya sea empleando un epóxido en el que uno o más de los sustituyentes S^1 , S^2 y S^3 es un grupo nitro y convirtiendo luego el grupo nitro 25. del producto de la reacción en el grupo amino, de conveniencia mediante reducción catalítica.



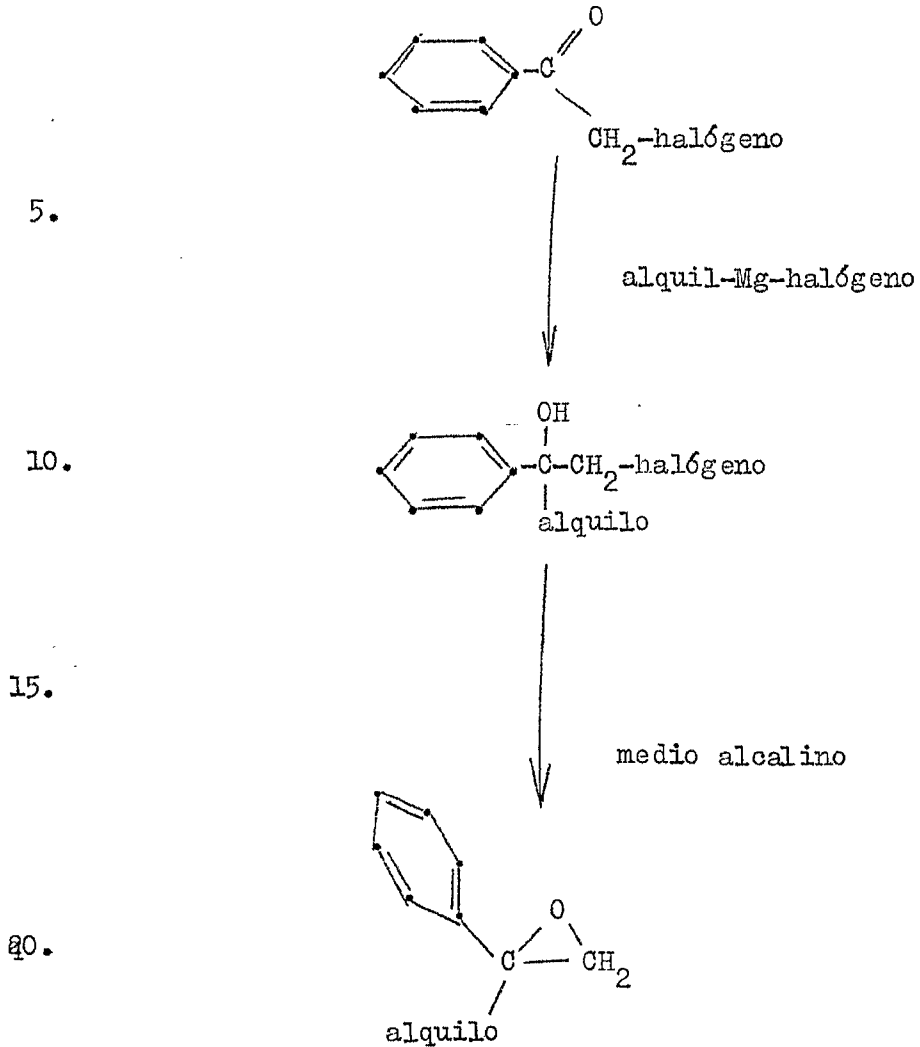
302234

Los compuestos proporcionados por el invento en los que R^4 es un grupo alcoxi inferior o aciloxi inferior pueden obtenerse de la manera ordinaria tratando el producto reaccional con un agente alquilante o acilante.

5. Se forman sales de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I, con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido perclórico, el ácido cítrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartárico y análogos.
10. Los materiales de partida amino-heterocíclicos son compuestos conocidos. También son conocidos los compuestos epóxidos en los que R^2 y R^3 representan cada uno un átomo de hidrógeno. Los epóxidos en los que R^2 y/o R^3 son grupos alquílicos constituyen compuestos nuevos. Los respectivos
15. epóxidos alfa-fenil-alquilados pueden obtenerse a partir de las correspondientes omega-halo-acetofenonas por reacción con una sal de alquil-magnesio, seguida por conversión del alcohol terciario resultante a epóxido, en un medio alcalino. La secuencia de las reacciones se ilustra como sigue:



302224

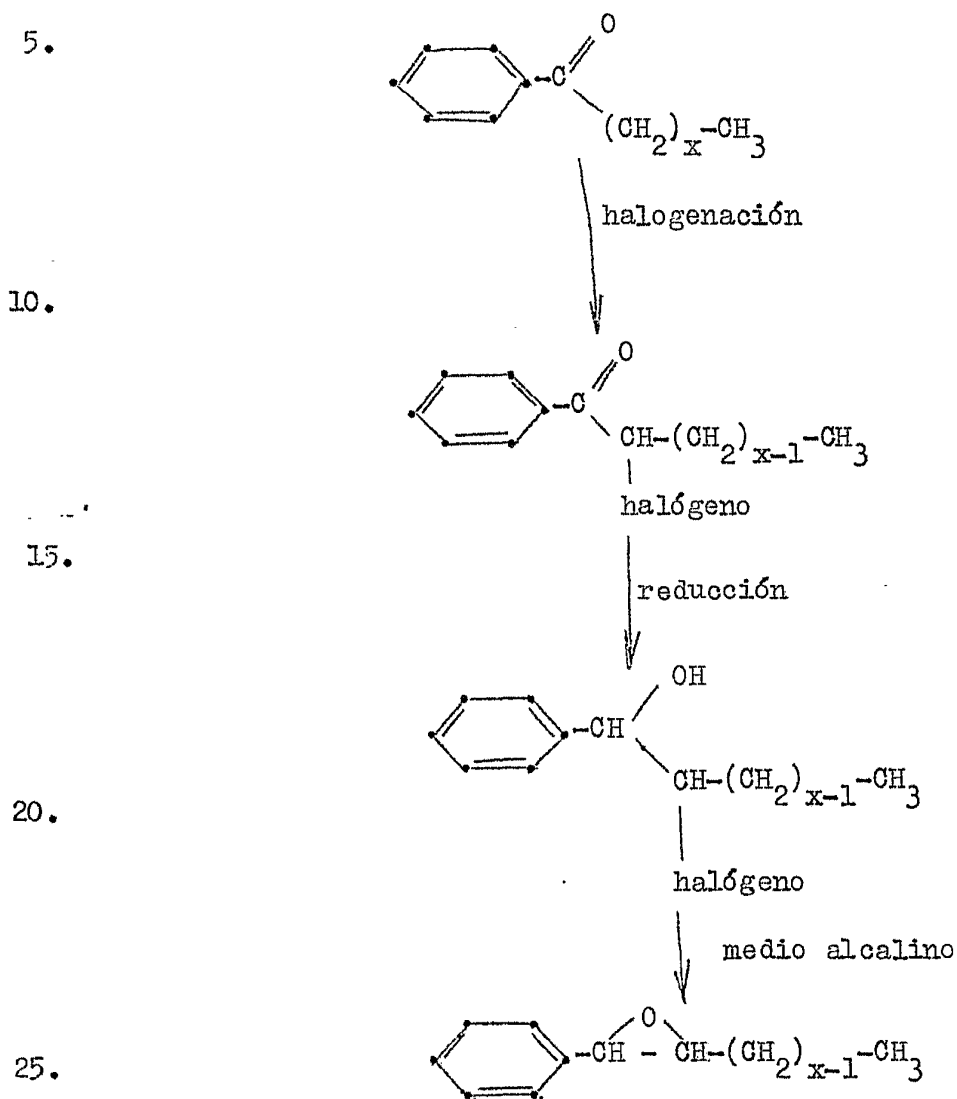


Los epóxidos beta-fenil-alquilados pueden obtenerse mediante halogenación de propiofenona, butirofenona, etc., por ejemplo, seguida por reducción del producto de la halo-



302224

genación y por tratamiento del producto de la reacción en un medio alcalino. Esta secuencia de reacciones se ilustra en el esquema siguiente





302224

Los materiales de partida ciclohexenil-epoxietílicos pueden obtenerse de manera análoga a la expuesta en la solicitud de patente española nº 284.448.

- Tanto los compuestos como sus sales muestran actividad hipotensora, analgésica y antitusiva. Así, pues, tanto ellos como sus sales de adición de ácido con ácidos aceptables en farmacia pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que los contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido
5. apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer las preparaciones pueden emplearse sustancias inertes compatibles, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo o cualquier otro
 10. vehículo conocido útil para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida (por ejemplo, de comprimidos, grajeas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, emulsiones o suspensiones). Si se desea, pueden estar esterilizadas
 20. y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de preservación, agentes de estabilización, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o neutralizadores. También pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.
 25. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por este invento.



302224

EJEMPLO 1.

En una mezcla de 15 cc de etanol y 5 cc de solución acuosa 3-n de hidróxido sódico se suspendieron 8,25 g
5. (0,05 moles) de epóxido de p-nitro-estireno y 10,62 g
(0,055 moles) de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.
Se sacudió a 20°C durante 4 días la mezcla resultante y luego se eliminó el etanol por evaporación. Se añadió agua al residuo y se filtró y secó el producto bruto. Se obtuvieron
10. 15,2 g de producto bruto. La 2- $\sqrt{2}$ -(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-
-etil- $\sqrt{6,7}$ -dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina pura, fundente a 133°-134°C, se obtuvo de él mediante cristalización a partir de acetato de etilo. Rendimiento: 9,1 g. El clorhidrato correspondiente fundió a 200-201°C.
15.

EJEMPLO 2.

10 g del clorhidrato obtenido según el ejemplo 1 se redujeron catalíticamente con carbón paladiado, en 250 cc de metanol. Después de absorberse 2,2 litros de hidrógeno,
20. se apartó el catalizador de la mezcla reaccional. Por cristalización a partir de benceno se aisló la 2- $\sqrt{2}$ -(4-amino-
-fenil)-2-hidroxi-etil- $\sqrt{6,7}$ -dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
-isoquinolina. Este compuesto fundió a 164°-165°C. La sal diclorhidrato de esta base fundió a 220°C.
25.



302224

EJEMPLO 3.

En una mezcla de 150 cc de etanol y 150 cc de benceno, se calentaron a 50°C, durante 16 horas, 38 g de epóxido de p-nitro-estireno y 53,4 g de 6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Luego se eliminó de la mezcla el disolvente, por evaporación, y se disolvió el residuo en acetato de etilo. De las aguas madres de acetato de etilo se separaron 27 g de un isómero I de 2-(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-etil-6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, fundente a 132-133°C. Se filtró esta base y se la convirtió en la sal clorhidrato, que fundió a 143-144°C.

De las aguas madres de acetato de etilo se aisló a continuación el isómero II en forma de su clorhidrato de punto de fusión 191-195°C, que cristalizó de una mezcla de metanol y acetato de etilo. La base de esta sal tenía un punto de fusión de 127°-129°C.

EJEMPLO 4.

De manera análoga a la del ejemplo 2, se redujeron catalíticamente en metanol, con carbón paladiado, 15 g del isómero I, preparado tal como se ha expuesto en el ejemplo 3. La absorción de hidrógeno ascendió a 2,4 litros. El compuesto 4-amino-fenílico resultante fue cristalizado a partir de



224

acetato de etilo y se obtuvieron 7,5 g de la base, fundante a 121°-122°C.

5. De la misma manera se redujeron 8 g del siómero II, preparado como se ha descrito en el ejemplo 3. Después de una absorción de 1,59 litros de hidrógeno, se obtuvieron 7,4 g del compuesto amino del siómero II, en forma de prismas, mediante cristalización a partir de acetato de etilo. Este compuesto amino funde a 149°-150°C.

10. EJEMPLO 5.

15. En una mezcla de 50 cc de benceno y 50 cc de metanol se disolvieron 22,5 g de 1-fenil-piperazina y 25 g de epóxido de p-nitro-estireno y se calentó a 60°C, durante 3 horas, la solución resultante. El producto, 1- $\sqrt{2}$ -(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-etil/ $\sqrt{2}$ -4-fenil-piperazina, que cristalizó con el enfriamiento, fue filtrado y recristalizado a partir de benceno; punto de fusión, 163-164°C. La sal clorhidrato de esta base, cristalizada del metanol, fundió a 221°.

20. EJEMPLO 6.

25. 15 g del clorhidrato del compuesto nitro obtenido según el ejemplo 5 se disolvieron en una mezcla de metanol y agua (1:1) y se redujeron con un catalizador de carbón paladiado. Después de absorbidos 2,27 litros de hidrógeno, se apartó el catalizador y la base resultante, 1- $\sqrt{2}$ -(4-amino-



309200

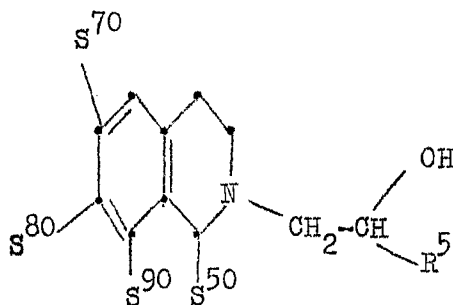
-fenil)-2-hidroxi-etil]-4-fenil-piperazina, se aisló y se cristalizó a partir de metanol. Esta base fundió a 139-140°C. La sal diclorhidrato obtenida en cantidad de 9 g mediante cristalización a partir de una solución concentrada de metanol, fundió a 180°C.

EJEMPLO 7.

Se calentaron conjuntamente a 100°C, durante 3 horas, 7,6 g de 1-epoxietil-3,4-dimetil-ciclohexeno-(3) y 8,8 g de 1-metil-piperazina. Se recogió en éter la mezcla resultante y se eliminó el exceso de la amina de partida por medio de varios lavados con agua. Se extrajo el producto con ácido clorhídrico diluido y la base, 1-[2]-[3,4-dimetil-ciclohexen-(3)il]-2-hidroxi-etil]-4-metil-piperazina, se aisló mediante basificación y extracción con éter. El diclorhidrato de la base fue cristalizado a partir de acetona y fundió a 265°-267°C.

De manera análoga a la que se ha descrito se obtuvieron otras sustancias de la fórmula general

20.



25.

Estas sustancias y sus puntos de fusión se reseñan en la Tabla I.



302224

TABLA I

5.	S ⁷	S ⁸	S ⁹	S ⁵	R ⁵	Punto de fusión del clorhidrato, si no se ha indicado otra cosa
10.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H		245-250°C
15.	-OCH ₃	H	H	H		180-185°C
20.	-OC ₂ H ₅	-OCH ₃	H	H		235-240°C
25.	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H		205-210°C



JUL 1984

302224

Tabla I continuación

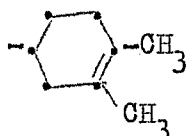
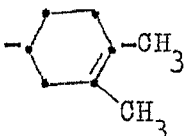
	S ⁷	S ⁸	S ⁹	S ⁵	R ⁵	Punto de fusión del clorhidrato, si no se ha indicado otra cosa.
5.						
10.	- O-CH ₂ -O-		H	H		226,5-228,5°C
15.	-OCH ₃	OCH ₃	H	-CH ₃		151,5°-157°C
20.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	2,4,5-trimetil-fenilo	250-252°C
25.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	3,4-dimetil-fenilo	229°-231,5°C



Tabla I continuación

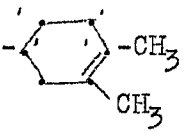
302224

	S ⁷	S ⁸	S ⁹	S ⁵	R ⁵	Punto de fusión del clorhidrato si no se ha indicado otra cosa
5.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	2,5-dimetil-fenilo	244 ^o -247 ^o C.
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	4-metil-fenilo	200 ^o -205 ^o C
10.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	3,4-dimetoxi-fenilo	239 ^o -241 ^o C
	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	4-nitro-fenilo	209 ^o -210 ^o C
15.	-O-CH ₂ -O-		H	H	4-nitro-fenilo	245 ^o -246 ^o C
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	4-nitro-fenilo	163 ^o C
20.	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	4-amino-fenilo	diclorhidrato 239 ^o -240 ^o C
	-O-CH ₂ -O-		H	H	4-amino-fenilo	diclorhidrato 180 ^o C
25.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	4-cloro-fenilo	195 ^o -196 ^o C



302224

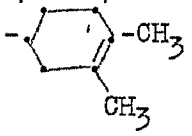
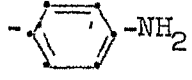
Tabla I continuación

	S ⁷	S ⁸	S ⁹	S ⁵	R ⁵	Punto de fusión del clorhidrato si no se indica otra cosa
5.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₃	4-cloro-fenilo	bromhidrato 234°
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	4-cloro-fenilo	oxalato 95°-97°C
10.	H	H	H	H	4-cloro-fenilo	215°-217°
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	3,4-dicloro-fenilo	197,5°-199°C
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	2,4-dicloro-fenilo	222-224° (desc.) p. de f. de la base 123°C
15.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₃	2,4-dicloro-fenilo	138°C
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	4-bromo-fenilo	223°C
20.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₃	4-bromo-fenilo	228°-229°C
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		167°C



302224

Tabla I continuación

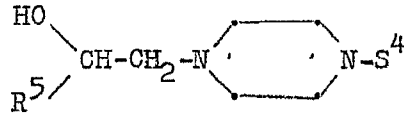
	S ⁷	S ⁸	S ⁹	S ⁵	R ⁵	Punto de fusión del clorhidrato si no se indica otra cosa
5.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ OH		138°-139°
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅		diclorhidrato 210°c
10.	-OCH ₃	-OCH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ OH	4-nitro-fenilo	120°c
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	4-cloro-fenilo	201°-202°c
15.	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	4-cloro-fenilo	201°-202°c
	-OCH ₃	-O-bencilo	H	H	4-cloro-fenilo	204°c
	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	-fenilo	204°c
20.	-OH	-OCH ₃	H	H	-fenilo	202°-203°c



302224

Se preparó además una serie de derivados de piperazina de la fórmula

5.



de manera análoga a la expuesta en los ejemplos. Estos derivados y sus puntos de fusión se reseñan en la tabla 2.

10.

TABLA 2:

15.	R ⁵	S ⁴	Punto de fusión del clorhidrato si no se indica otra cosa
		-COOC ₂ H ₅	199°-200°C
20.		-fenilo	diclorhidrato: 264-265°C



302224

Tabla 2 continuación

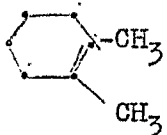
	R ⁵	S ⁴	Punto de fusión del clorhidrato si no se indica otra cosa
5.		p-metoxi-fenilo	diclorhidrato 227°-228°C
10.	4-nitro-fenilo	-CH ₃	diclorhidrato 240°-241°C
	4-cloro-fenilo	-fenilo	base: 149° - 150°C
15.	4-cloro-fenilo	-CH ₃	base: 91,5°-92,5°C
	4-cloro-fenilo	-COOC ₂ H ₅	170°C
20.	2,4-dicloro-fenilo	-COOC ₂ H ₅	153°-155°C
	4-cloro-fenilo	3-metil-fenilo	diclorhidrato 231°-232°C
25.	2-nitro-fenilo	-fenilo	210°C



Tabla 2 continuación

302224

	R ⁵	S ⁴	Punto de fusión del clorhidrato si no se indica otra cosa
5.	3-nitro-fenilo	-fenilo	209-210°C
	2-amino-fenilo	-fenilo	179°C
10.	3-amino-fenilo	-fenilo	204-207°C
	4-amino-fenilo	4-cloro-fenilo	216°C
	4-nitro-fenilo	4-metoxi-fenilo	225°C
15.	4-nitro-fenilo	3,4-dimetoxi-fenilo	224°C
	4-amino-fenilo	3,4-dimetoxi-fenilo	232-C
	4-amino-fenilo	4-metoxi-fenilo	205°C
20.	4-amino-fenilo	3-metoxi-fenilo	210°C
	4-amino-fenilo	4-metil-fenilo	195°C
25.	4-nitro-fenilo	2,5-dimetoxi-fenilo	234°C



JUL 1963

Tabla 2 continuación

302224

	R ⁵	S ⁴	Punto de fusión del clorhidrato, si no se indica otra cosa
5.	4-nitro-fenilo	4-metil-fenilo	222°C
	4-nitro-fenilo	3-metoxi-fenilo	196°C-197°C
10.	4-amino-fenilo	4-cloro-fenilo	bromhidrato 218°C-220°C
	4-amino-fenilo	2,5-dimetoxi-fenilo	bromhidrato 192°C
15.	2,4-dicloro-fenilo	-COOC ₂ H ₅	171°C-172°C
	2,4-dicloro-fenilo	-fenilo	diclorhidrato 237°C-238°C; base: 129°C
20.	4-cloro-fenilo	3-metil-fenilo	diclorhidrato: 231°C-232°C



302224

EJEMPLO 8.

- Se suspendieron en 50 cc de etanol 1,9 g de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2 g de 1-(4-cloro-fenil)-1-metil-epoxi-etano. Se calentó la mezcla resultante a
5. 60°C y agitándola, durante un período de 6 horas. Después de añadir una pequeña cantidad de cloruro de hidrógeno etanólico, se eliminó el disolvente por destilación. El residuo cristalino fue recristalizado a partir de una mezcla de metanol y éter. Se obtuvieron cristales incoloros de clorhidrato de
10. 2-(2-hidroxi-2-(p-cloro-fenil)-propil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 182-184°C.

El epoxi-etano utilizado como material de partida se obtuvo de la manera siguiente:

- A una mezcla de 800 cc de cloruro de metileno y 238 g
15. de cloruro de aluminio se añadieron 146 cc de cloruro de cloroacetilo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente, por un período de una hora, se la añadió luego una solución de 200 g de clorobenceno en 250 cc de cloruro de metileno y se prosiguió la agitación a temperatura ambiente durante
20. una hora. La mezcla reaccional resultante se vertió en 1 kg de hielo. La solución así obtenida se extrajo por dos veces con 1 litro de cloruro de metileno y los extractos de cloruro de metileno, combinados, se sacudieron por dos veces con 250 cc de agua, una vez con 250 cc de una solución saturada de
25. carbonato sódico y por último con agua, hasta neutralidad.



302224

Luego se secó con sulfato magnésico la solución de cloruro de metileno y se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida. Mediante cristalización a partir de éster metílico de ácido acético se obtuvieron cristales de 4,2'-

5. -dicloro-acetofenona.

Se preparó una solución de yoduro metílico de magnesio mediante reacción de 2,8 g de magnesio metálico y 16,5 g de yoduro metílico en éter.

- 20 g de la 4,2'-dicloro-acetofenona anterior, disueltos
10. en 200 cc de tetrahidrofurano, se añadieron a gotas y agitando a la solución de yoduro metílico de magnesio. Se prosiguió la agitación durante media hora. Luego se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida. Después de añadir 100 cc de una solución saturada de cloruro amónico al residuo
15. resultante, se extrajo la mezcla por dos veces con 250 cc de éter. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato magnésico; después se eliminó el disolvente por destilación. Al residuo oleoso resultante se añadió una solución de 5 g de sosa cáustica en 100 cc de metanol y se
20. trató la mezcla a 60°C por un período de media hora. Luego se eliminó el disolvente por destilación bajo presión reducida y se extrajo por dos veces con 200 cc de éter el residuo oleoso resultante. Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato sódico y se
25. concentraron hasta sequedad. El 1-(p-cloro-fenil)-1-metil-epoxi-etano así obtenido hirvió a 118-122°C/18 mm de Hg.



302224

EJEMPLO 9.

Se prepararon pastillas de 100 mg de la composición siguiente:

5.	Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenil)- -2-hidroxietyl/-1,2,3,4-tetrahidro- -isoquinolina	10 mg
	Lactosa	40 mg
	Almidón de maiz	45 mg
	Talco	4,5 mg
10.	Estearato de magnesio	0,5 mg

EJEMPLO 10.

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

15.	Clorhidrato de 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenil)- -2-hidroxietyl/-1,2,3,4-tetrahidro- -isoquinolina	30 mg
	Acido cítrico	16,5 mg



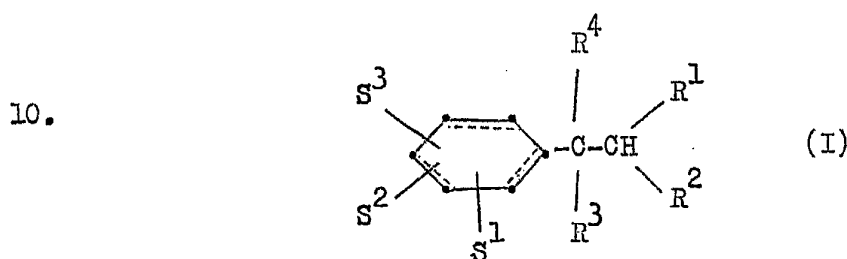
302224

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente inglesa n° 28.568/63 del 19 de julio de 1963.

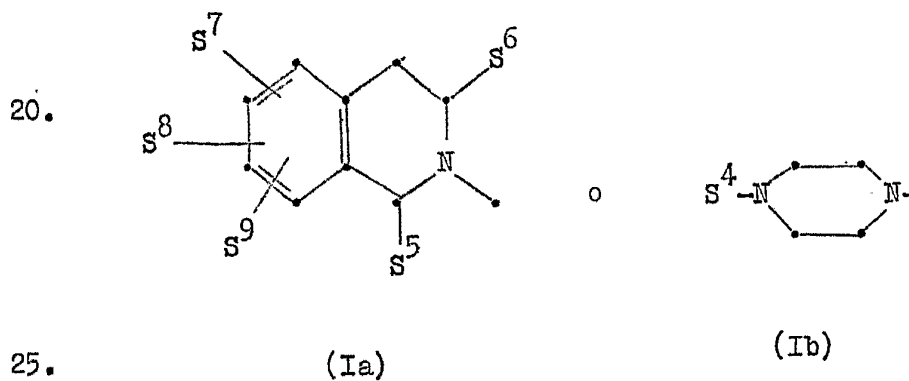
5.

1. Procedimiento para la fabricación de compuestos heterocíclicos, de la fórmula general



15.

donde R¹ es uno de los grupos siguientes



25.



302224

- R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior, R^4 representa hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior y S^1 , S^2 , S^3 representan cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro o amino, o bien donde dos valores adyacentes de alquilo inferior o alcoxi inferior S^1 , S^2 o S^3 están unidos para formar un grupo tetrametilénico o alquilendioxi, respectivamente, S^4 representa alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, fenilo o fenilo substituido, S^5 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxycarbonil-alquilo, acilamino o hidroxilo-alquilo, S^6 representa hidrógeno, alquilo inferior o alcoxycarbonilo inferior y S^7 , S^8 y S^9 representa cada uno hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aralcoxi, o bien donde dos valores adyacentes de alcoxi inferior S^1 , S^2 o S^3 están unidos para formar un grupo alquilendioxi inferior y donde las líneas de trazos denotan ligaduras optativas,
- y de sus sales de adición de ácido, procedimiento que consiste en hacer reaccionar una amina heterocíclica de la fórmula
25. $R^1 - H$ (II)

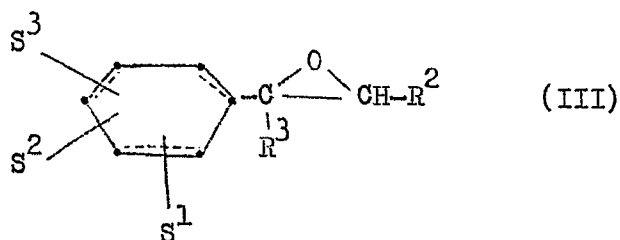


302224

donde R^1 tiene el significado expuesto
antes,

o una sal suya de adición de ácido, con un epóxido de la
fórmula

5.



10.

donde R^2 , R^3 , S^1 , S^2 , S^3 y las líneas de trazos
15. tienen el mismo significado que antes,

y, si es preciso, en reducir cualquier grupo nitro del producto
de la reacción a grupo amino y/o eterificar o esterificar el
grupo hidroxilo, y si se desea, en convertir el producto de la
reacción o el producto de la reducción y/o eterificación o

20. esterificación en una sal de adición de ácido.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
en el que la reacción de una amina heterocíclica de la fórmula
II con un epóxido de la fórmula III se efectúa en un disolvente
25. orgánico, a temperatura entre unos 40°C y unos 100°C.



302224

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de una amina heterocíclica de la fórmula II o de una sal suya con un epóxido de la fórmula III se efectúa en una solución alcalina, de preferencia a temperatura ambiente.
- 5.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la reacción se efectúa en un medio que comprende un alcohol alifático inferior y una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, siendo el pH de dicha solución de 9-11 aproximadamente.
- 10.
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar epóxido de p-nitro-estireno con 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina o una sal suya de adición de ácido, para obtener 2-[2-(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina o una sal suya de adición de ácido.
- 15.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el producto reaccional obtenido se reduce para formar 2-[2-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-etil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina.
- 20.
7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar epóxido
- 25.



= 30 =

302224

de p-nitro-estireno con 1-fenil-piperazina o una sal suya de adición de ácido, para formar 1- $\sqrt{2}$ -(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-etil-4-fenil-piperazina o una sal suya de adición de ácido.

5. 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el producto reaccional obtenido se reduce para formar 1- $\sqrt{2}$ -(4-amino-fenil)-2-hidroxi-etil-4-fenil-piperazina.

10. 9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar epóxido de p-cloro-estireno con 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal suya de adición de ácido, para formar 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal suya de adición de ácido.

15.

20. 10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se hace reaccionar epóxido de p-cloro-estireno con 6,7,8-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal suya de adición de ácido, para formar 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-6,7,8-trimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o una sal suya de adición de ácido.



= 31 =

302224

11. Procedimiento para la fabricación de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 de Julio de 1964.

p. a.

JAIME ISERN

p. P.