



1965

329218

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

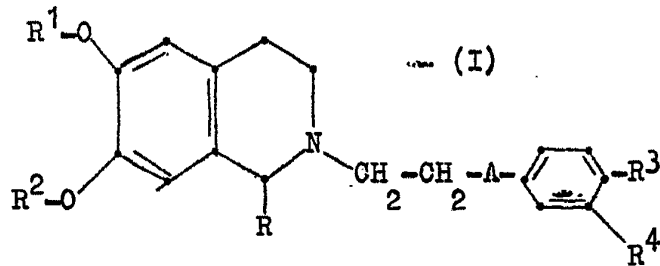
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE  
TETRAHIDRO-ISOQUINOLINA", a favor de la firma suiza F. HOF-  
MANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de tetrahydro-  
-isoquinolina y a un procedimiento para su preparación.

Los nuevos derivados de tetrahydro-isoquinolina  
proporcionados por este invento son compuestos de la fór-  
5. mula general



5. en la que R representa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno un grupo alquílico inferior, o juntos, el grupo metilénico, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno un grupo alquílico inferior o, juntos, un grupo trimetilénico, tetrametilénico o butadien-(1,3)-  
10. -ilénico-(1,4) y A representa un grupo carbonílico o hidroximetilénico,

y sus sales de adición de ácido.

15. La expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción para significar grupos alquílicos decadena recta y de cadena ramificada que contienen un número bajo de átomos de carbono, en particular de 1 a 4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario e isobutilo). Una clase interesante de los derivados proporcionados por este



- invento comprende los compuestos de la fórmula I en que R representa un grupo metílico, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno un grupo metílico o, juntos, el grupo metilénico y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan cada uno un grupo metílico o, juntos, un grupo trimetilénico, tetrametilénico o butadien-(1,3)-ilénico-(1,4), así como sus sales de adición de ácido. Los derivados más interesantes son el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(Indanil-(5))-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(naftil-(2))-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxipropil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxi-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(Indanil-(5))-3-hidroxi-propil-6,7-dimetoxi-isoquinolina; el clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2)-3-hidroxi-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina;

16 J

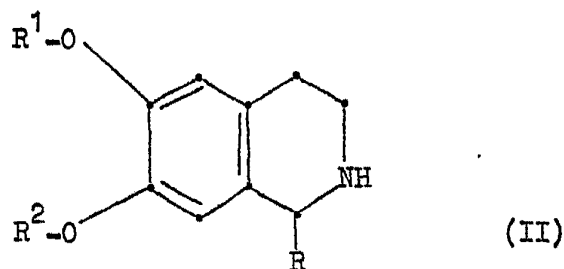


= 4 =

el oxalato de 1-metil-2- $\beta$ -naftil-(2) $\gamma$ -3-hidroxi-propil $\gamma$ -6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina; el clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxi-propil $\gamma$ -6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y las bases libres respectivas.

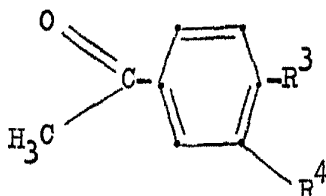
5. Según el procedimiento establecido por este invento, los nuevos derivados en cuestión se prepararán haciendo reaccionar una amina de la fórmula

10.



(en la que R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado que se ha expuesto antes),

15. o una sal suya de adición de ácido, con formaldehído y una cetona de la fórmula



(III)

5. (en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado que se ha expuesto antes)

por medio de una reacción de MANNICH, reduciendo, si se desea, el grupo carbonílico del producto resultante de la reacción, de manera conocida (por ejemplo, catalíticamente o por tratamiento con un hidruro de metal alcalino y aluminio o un borohidruro de metal alcalino), a grupo hidroximetilénico y, si se desea, convirtiendo el producto de la reacción o de la reducción en la base libre o en una sal de adición de ácido.

Los materiales de partida aminicos de la fórmula II y sus sales de adición de ácido son conocidos y pueden obtenerse, por ejemplo, reduciendo las correspondientes 3,4-dihidro-isoquinolinas y, si se desea, convirtiendo el producto en una sal de adición de ácido. Las 3,4-dihidro-isoquinolinas mencionadas pueden, a su vez, obtenerse a partir de las apropiadas alfa-fenetilaminas substituídas en el núcleo, por N-acilación y cierre consecutivo del anillo de las N-acilaminas



resultantes, por medio de la reacción de BISCHLER-NAPIERALSKI. Los Materiales de partida más interesantes son aquéllos en los que R representa el grupo metílico, mientras que  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno el grupo metílico, o, juntos, el grupo metilénico, así como sus sales de adición de ácido.

Las cetonas de la fórmula III son también conocidas y pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un 3,4-di-(alquilo inferior)-benceno, indano, naftaleno o 5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno con cloruro de acetilo, por medio de una reacción de FRIEDEL-CRAFT. Los materiales de partida cetónicos más interesantes son la 3,4-dimetil-acetofenona, el 5-acetil-indano, el 2-acetil-naftaleno y el 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno.

La reacción de MANNICH de la amina de la fórmula II (o una sal suya de adición de ácido), formaldehído y la cetona de la fórmula III puede efectuarse convenientemente calentando los reactivos en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior como el etanol), por un período de unas 3 a 60 horas. Se prefiere usar una sal de adición de ácido (en especial, una sal halohídrica como el clorhidrato) de la amina en la reacción. En este último caso puede ser aconsejable incluir en la mezcla reaccional una pequeña cantidad del ácido correspondiente a la sal de adición de ácido que se emplee.



- La reducción catalítica del producto de la reacción (es decir, un compuesto de la fórmula I en el que A representa un grupo carbonílico, o una sal de adición de ácido de este compuesto) puede efectuarse convenientemente en un alcohol, inferior (por ejemplo, metanol) usando hidrógeno en presencia
5. de un catalizador de paladio o platino (por ejemplo, carbón paladiado u óxido de platino), a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La reducción del producto reaccional por tratamiento con un hidruro de aluminio y metal alcalino o borohidruro de metal alcalino puede realizarse convenientemente
10. en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un éter anhidro como el éter dietílico o tetrahidrofurano en el caso de los hidruros de aluminio y metal alcalino; o un alcohol inferior, como el metanol o el etanol, o dioxano, o una solución acuosa de éste, en el caso de los borohidruros de metal alcalino),
15. a temperatura de 20°C o inferior. El hidruro de litio-aluminio es el hidruro de aluminio y metal alcalino preferido, y el borohidruro sódico es el borohidruro de metal alcalino preferido.

- Se apreciará que los compuestos de la fórmula I en
20. que A representa un grupo carbonílico y R representa un grupo alquílico inferior contienen un átomo de carbono asimétrico y aparecen en forma de un racemato estereoisomérico. Se apreciará además que los compuestos de la fórmula I en que A representa un grupo hidroximetilénico y R representa un grupo alquílico
25. inferior contienen dos átomos de carbono asimétricos y aparecen



en forma de dos racematos estereoisoméricos. Los racematos pueden, si se desea, separarse en sus isómeros ópticos de acuerdo con los métodos ya de sí conocidos; por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sus sales.

5. Las sales de adición de ácido establecidas por este invento son las sales con los ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, y con los ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido maleico, el ácido cítrico, el ácido oxálico y el ácido toluensulfónico.

Los nuevos derivados de tetrahidro-isoquinolina proporcionados por este invento poseen propiedades analgésicas y antitusivas.

15. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden por lo tanto utilizarse como medicamentos, para aliviar el dolor y la tos, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos o sus sales en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Los preparados farmacéuticos pueden componerse para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Los preparados sólidos para la administración oral incluyen las pastillas, las píldoras, los polvos, las cápsulas y los gránulos y el vehículo es inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa o almidón).
20. También pueden estar presentes aditivos como el estearato
- 25.



- de magnesio (un lubricante). Las preparaciones líquidas para la administración oral incluyen las emulsiones, las soluciones y las suspensiones y pueden comprender los diluentes que son de uso común en farmacia (por ejemplo, agua y jalea de petróleo). Los preparados líquidos pueden asumir la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Los polioxietilenglicoles y los aceites vegetales son medios útiles de suspensión. También pueden estar presentes agentes emulgentes, agentes dispersantes y otros coadyuvantes. Los preparados farmacéuticos pueden someterse a las operaciones farmacéuticas usuales y pueden contener también otros materiales de valor terapéutico.
5. 10.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por el invento.

15. EJEMPLO 1.

- Se calentó en reflujo durante 24 horas, en una solución de 1 cc de ácido clorhídrico concentrado en 75 cc de etanol, una mezcla de 22,2 g (0,15 moles) de 3,4-dimetil-acetofenona, 36,6 g (0,15 moles) de clorhidrato de 1-metil-20. -6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 6,75 g de paraformaldehído. Con el enfriamiento hasta 0°C, se depositó una masa de color crema, que fue separada por filtración y recristalizada de etanol, para obtener 38,2 g de clorhidrato de 1-metil-23-(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil7-6,7-dimetoxi-25. -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de prismas blancos,



= 10 =

de punto de fusión 182-183°C.

EJEMPLO 2.

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, se preparó clorhidrato de 2-metil-2-(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (prismas de color amarillo pálido y punto de fusión de 134°C en etanol) a partir de 3,4-dimetil-acetofenona y clorhidrato de 1-metil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

10. EJEMPLO 3.

A la temperatura ambiente, se añadieron a gotas, a una suspensión agitada de 1,15 g (0,03 moles) de hidruro de litio-aluminio en 50 cc de éter seco, 0,02 moles de 1-metil-2-(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (preparada a partir de 8,5 g (0,02 moles) del clorhidrato obtenido según el ejemplo 1, en 100 cc de éter seco. Terminada la adición, se calentó la mezcla en reflujo durante 4 horas y luego se la enfrió en agua helada. Se descompuso el exceso de hidruro de litio-aluminio por adición cuidadosa de acetato de etilo. Se acidificó la mezcla con ácido sulfúrico diluido y se separaron las fases. La fase acuosa se alcalinizó con solución diluida de hidróxido sódico y se extrajo dos veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró la solución



- seca y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se recogió en etanol el aceite residual y se añadieron cloruro de hidrógeno etanólico y (después de refrigerar) éter seco. El sólido blanco así formado se recristalizó en etanol/éter,
3. lo que dio 0,8 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxi-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 99°C.

EJEMPLO 4.

10. De manera análoga a la descrita en el ejemplo 3, se preparó clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxi-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (polvo cristalino blanco, con punto de fusión de 165°C en isopropanol/éter) a partir de clorhidrato de
15. 1-metil-2- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenida según el ejemplo 2).

EJEMPLO 5.

20. Se calentó en reflujo durante 3 horas una mezcla de 7,4 g (0,05 moles) de 3,4-dimetil-acetofenona, 11,51 g (0,05 moles) de clorhidrato de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 1,8 g de paraformaldehído en 25 cc de etanol. Con el enfriamiento hasta 0°C se depositó un sólido, que fue



separado por filtración y recristalizado de isopropanol/etanol/  
agua, para obtener 10,1 g de clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-  
-fenil)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquino-  
lina, de punto de fusión 225°C.

5. EJEMPLO 6.

Se calentó en reflujo durante 16 horas, en una solu-  
ción de 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en 100 cc de  
etanol, una mezcla de 32,0 g (0,2 moles) de 5-acetil-indano,  
48,8 g (0,5 moles) de clorhidrato de 1-metil-6,7-dimetoxi-  
10. -1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina y 9 g de paraformaldehído.  
Con el enfriamiento hasta 0°C se depositó un sólido, que fue  
separado por filtración y recristalizado de etanol, para obte-  
ner 43,4 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ - $\beta$ -indanil-(5)- $\beta$ -3-  
15. -oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina,  
de punto de fusión 189-191°C.

EJEMPLO 7.

En una mezcla de 45 cc de metanol y 25 cc de solu-  
ción 2-n de hidróxido sódico se disolvieron, a la temperatura  
20. ambiente, 12,5 g (0,03 moles) de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -  
- $\beta$ -indanil-(5)- $\beta$ -3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-  
-isoquinolina (obtenido según el ejemplo 6). Se añadió a gotas,  
en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora, una solución de 1,2 g (0,03 moles) de borohi-  
druro sódico en una mezcla de 45 cc de metanol y 6 cc de solu-  
25. ción 2-n de hidróxido sódico. Se agitó la mezcla reaccional a



- la temperatura ambiente durante  $2\frac{1}{2}$  horas más, se añadieron 200 cc de agua y se extrajo la mezcla tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución seca
5. y se eliminó el disolvente por evaporación. El aceite incoloro que quedó fue disuelto en etanol y se añadió el cloruro de hidrógeno etanólico; no pudo obtenerse clorhidrato cristalino ni enfriando la solución ni diluyendola con éter. El clorhidrato oleoso obtenido después de la evaporación del etanol y el éter
10. fue disuelto en cloroformo, y la solución se sacudió varios minutos con exceso de solución acuosa de yoduro potásico. Se separó la capa clorofórmica, se la lavó una vez con salmuera y se la secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución seca y se evaporó el disolvente bajo presión reducida.
15. La goma amarilla que quedó fue disuelta en isopropanol y se enfrió la solución. Por adición de éter, se obtuvieron 3,4 g de yodhidrato de 1-metil-2-[3-[Indanil-(5)]-3-hidroxi-propil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de un sólido cristalino, higroscópico y de color amarillo pálido,
20. con punto de fusión de 95-98°C.

EJEMPLO 8.

Se disolvieron en 100 cc de etanol 4,2 g (0,01 mol) de clorhidrato de 1-metil-2-[3-[Indanil-(5)]-3-oxo-propil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según



- el ejemplo 6). Se añadieron 0,15 g de óxido de platino y se hidrogenó la mezcla a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La cantidad teórica de hidrógeno se absorbió en 8 horas. A continuación se filtró la mezcla, se evaporó el filtrado hasta unos 30°C, y después de añadir éter seco, se separó un precipitado cristalino blanco. La recristalización de este precipitado en etanol/éter dio 1,9 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ - $\beta$ -indanil-(5) $\gamma$ -3-hidroxi-propil $\gamma$ -6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de microcristales blancos, con punto de fusión de 108-110°C (con descomposición).

EJEMPLO 9.

- Se calentó en reflujo durante 48 horas una mezcla de 17,4 g (0,1 mol) de 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno, 24,4 g (0,1 mol) de clorhidrato de 1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 4,5 g de paraformaldehído, en una solución de 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en 50 cc de etanol. Con el enfriamiento hasta 0°C se depositó un sólido, que después de separado por filtración y recristalizado en etanol dió 18,9 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ - $\beta$ -5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2) $\gamma$ -3-oxo-propil $\gamma$ -6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, de punto de fusión 171-172°C.

EJEMPLO 10.

A una suspensión de 4,3 g (0,01 mol) de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ - $\beta$ -5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2) $\gamma$ -3-oxo-



- propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según el Ejemplo 9) en 100 cc de etanol, se añadieron bajo nitrógeno 0,15 g de óxido de platino (catalizador de ADAMS). Se hidrogenó la mezcla a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Al cabo de 4 horas se había absorbido la cantidad teórico de hidrógeno (270 cc) y se disolvió en etanol el producto formado. Luego se separó el catalizador por filtración, se concentró la solución hasta un volumen de 30 cc aproximadamente y se la enfrió. Con la adición de éter se precipitó un sólido blanco, que fue recristalizado de etanol/éter para obtener 2,5 g de clorhidrato de 1-metil-2-(3-5,6,7,8-tetrahidro-naftil-(2)-3-hidroxi-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 108-110°C.

EJEMPLO 11.

- Se calentó en reflujo durante 60 horas una mezcla de 25,5 g (0,15 moles) de 2-acetil-naftaleno, 36,6 g (0,15 moles) de clorhidrato de 1-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 6,75 g de paraformaldehído, en una solución de 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado en 100 cc de etanol. Con el enfriamiento hasta 0°C se depositó un sólido, que fue separado por filtración y recristalizado de etanol/éter, para obtener 16,9 g de clorhidrato de 1-metil-2-(3-naftil-(2)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, de punto de fusión 187°C.



EJEMPLO 12.

- Una solución de 0,6 g (0,015 moles) de borohidruro sódico en 10 cc de metanol, que contenía 3 cc de solución de hidróxido sódico diluida, se añadió a gotas, en un período de  $\frac{1}{2}$  hora, a una solución agitada de 6,4 g (0,015 moles) de
5. clorhidrato de 1-metil-2-[3-naftil-(2)]-3-oxo-propil-6,7, -  
-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según el  
ejemplo 11) en 30 cc de metanol y 15 cc de solución 2-n de  
hidróxido sódico. Se agitó la mezcla reaccional a la tempe-  
ratura ambiente durante 3 horas más, se la diluyó con unos  
10. 200 cc de agua y se la extrajo dos veces con éter. Los extrac-  
tos etéreos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre  
sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución secada y se la  
evaporó bajo presión reducida. El aceite residual, de color  
amarillo pálido y escasa viscosidad, no formó clorhidrato  
15. cristalino cuando se le trató con cloruro de hidrógeno etanó-  
lico; pero dio un oxalato cristalino al ser tratado con una  
solución metanólica de ácido oxálico. Después de recristali-  
zación en etanol/éter, se obtuvieron 3,0 g de oxalato de  
1-metil-2-[3-metil-(2)]-3-hidroxi-propil-6,7-dimetoxi  
20. -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, en forma de cristales  
blancos, de punto de fusión 103°C.

EJEMPLO 13.

Se calentó en reflujo durante 4,2 horas una mezcla



- de 0,6 g (0,04 moles) de 3,4-dimetil-acetofenona, 8,6 g (0,04 moles) de clorhidrato de 6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 1,8 g de paraformaldehído en 25 cc de etanol. Con el enfriamiento hasta 0°C se depositó un sólido, que fue recristalizado de etanol para obtener 7,1 g de clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, de punto de fusión 212°C.

EJEMPLO 14

10. A una solución de 3,74 g (0,01 mol) de clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según el ejemplo 13) en 100 cc de metanol se añadieron 0,3 g de catalizador de carbón paladiado al 5% y se hidrogeno la mezcla a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Al cabo de 16 horas se había absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separó entonces el catalizador por filtración en tierra de diatomáceas, que luego se lavó con metanol. El filtrado y las lavazas, combinados, se evaporaron hasta un volumen de 25 cc aproximadamente, se añadió éter a la solución enfriada y se recristalizó de metanol/éter el sólido blanco formado, para obtener 2,0 g de clorhidrato de 2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-hidroxi-propil-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, de punto de fusión 199°C.



= 18 =

EJEMPLO 15

Se mezclaron perfectamente 15 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(indanil-(5)) $\gamma$ -3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según el ejemplo 6), 102 g de almidón, 30 g de sílice hidratada y 3 g de estearato de magnesio, y la masa obtenida se comprimió en pastillás de 150 mg de peso cada una.

EJEMPLO 16.

10. Se mezclaron perfectamente 3 g de clorhidrato de 1-metil-2- $\beta$ -(3,4-dimetil-fenil)-3-oxo-propil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (obtenido según el ejemplo 1), 44 g de lactosa, 48 g de almidon de maiz y 5 g de talco, y la masa obtenida se comprimió en pastillas de 100 mg de peso cada una.

= . =

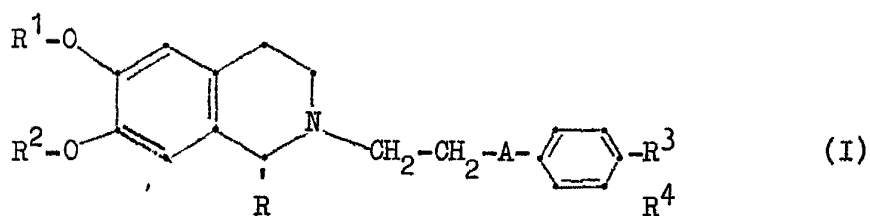


= 19 =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad británica nº 30.549 del 19 de Julio de 1965:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de tetrahydro-isoquinolina, de la fórmula general



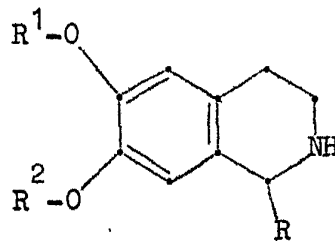
- en la que R representa hidrógeno o un grupo alquílico inferior, R¹ y R² representan cada uno un grupo alquílico inferior o, juntos, el grupo metilénico, R³ y R⁴ representan cada uno un grupo alquílico inferior o, juntos, un grupo trimetilénico, tetrametilénico
- 10.

16 JUN 1963

= 20 =

o butadien-(1,3)-ilénico-(1,4) y A representa el grupo carbonílico o el grupo hidroximetilénico, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una amina de la fórmula

5.



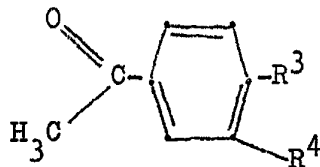
(II)

10.

en la que R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado expuesto antes,

o una sal suya de adición de ácido, con formaldehído y una cetona de la fórmula

15.



(III)

en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado expuesto antes,



- por medio de una reacción de MANNICH y, si se desea, en reducir el grupo carbonílico del producto resultante de la reacción, de manera conocida, a grupo hidroximetilénico y, si se desea, convertir el producto de la reacción o de la reducción en la base libre o en una sal de adición de ácido.
- 5.
2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el grupo carbonílico del producto resultante de la reacción se reduce, ya sea catalíticamente, ya sea por tratamiento con un hidruro de metal alcalino y aluminio o borohidruro de metal alcalino.
- 10.
3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse como material de partida amínico una amina en la que R representa el grupo metílico, mientras que  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno un grupo metílico o juntos, el grupo metilénico, o una sal de adición de ácido de dicha amina.
- 15.
4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por usarse como material de partida una sal halohídrica de una amina de la fórmula II.
- 20.
5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado por usarse como material de partida una sal clorhídrica.



= 22 =

6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse como material de partida cetónico la 3,4-dimetil-acetofenona, el 5-acetil-indano, el 2-acetil-naftaleno o el 2-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno.

7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que la reducción catalítica del producto de la reacción se efectúa utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de platino.

8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por efectuarse la reducción del producto de la reacción utilizando hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico.

9. Un procedimiento para la preparación de derivados de tetrahydro-isoquinolina.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 22 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Julio de 1966

p.a. **JAIME ISERN**  
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA