

339539



PATENTE DE INVENCIÓN

Case 2397. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de
derivados de isoquinolina"

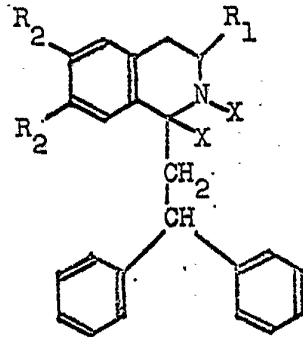
==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de isoquinolina y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona derivados de
5. isoquinolina de fórmula I,



339539_I

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,
 cada R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi
 inferior, o las

R₂ juntamente significan un radical metilendioxi,

5

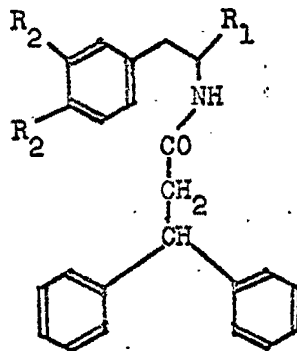
y cada uno de los dos símbolos

X significa un átomo de hidrógeno o juntamente

significan un segundo enlace de carbono-nitrógeno,

y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento
 10 para la producción de compuestos de fórmula I y sus sales de adición
 de ácido, caracterizado porque se cicliza una amida de fórmula II,



II

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,

20 ABR. 1953 339539²³⁹⁷

mediante tratamiento con un agente de condensación ácido separador de agua de acuerdo con Bischler-Napieralski, y cuando se desea un compuesto I, en el que cada uno de los símbolos X significa un átomo de hidrógeno, se reduce el doble enlace en la posición 1-2 del compuesto I resultante, en el que los dos símbolos X juntamente significan un segundo enlace carbono-nitrógeno, y cuando se requiere una sal de adición de ácido, se efectúa la salificación.

Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento es como sigue:

Se calienta hasta ebullición al reflujo una amida de fórmula II con oxiclорuro de fósforo y/o pentóxido de fósforo en un disolvente orgánico anhidro que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno absoluto, tolueno, xileno o tetralina, durante varias horas, por ejemplo 1 a 5 horas. El trabajado posterior se efectúa, por ejemplo, añadiendo éter de petróleo a la mezcla de la reacción enfriada y sacudiendo el producto resultante entre un ácido acuoso y éter; se libera el derivado de dihidroisoquinolina de la solución acuosa con un álcali y se aísla y purifica en forma de por sí conocida. Cuando se usa oxiclорuro de fósforo como agente de condensación, también es posible evaporar la mezcla de la reacción hasta sequedad y aislar y purificar el derivado de dihidroisoquinolina obtenido como residuo, ya sea como la base libre o en la forma de una sal de adición de ácido en forma de por sí conocida.

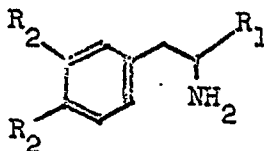
Otros agentes de condensación adecuados para la ciclización del invento son el pentacloruro de fósforo, el ácido polifosfórico, el cloruro de aluminio o el cloruro de zinc.

20 FEB 1951
339539

Los derivados de tetrahidroisoquinolina se producen reduciendo el doble enlace del compuesto correspondiente obtenido mediante el procedimiento de ciclización arriba indicado. La reducción puede efectuarse mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo sobre platino, paladio o níquel de Raney en un alcohol inferior o acetato etílico, a la temperatura ambiente y a presión normal. Los siguientes son ejemplos de otros agentes de reducción adecuados: hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano o dioxano, y sodio o borohidruro de sodio en un alcohol inferior.

Los derivados de dihidro- y tetrahidroisoquinolina de fórmula I pueden aislarse como bases libres o en la forma de sus sales y purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cristalización y cromatografía de adsorción. Son compuestos básicos amorfos o cristalinos, los que son prácticamente insolubles en agua, pero más o menos de fácil solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. Con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido maleico, fumárico, tartárico, benzoico, metanosulfónico y ciclohexilsulfámico, forman sales estables que generalmente son cristalinas.

Las amidas de fórmula II usadas como materiales iniciales son nuevas y junto con el procedimiento para su producción forman parte de la presente invención. Pueden producirse acilando una amina de fórmula III,



III

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,



20 ABR 1953

con el cloruro, bromuro o azida del ácido 3,3-difenilpropiónico en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo carbonato potásico, piridina, trietilamina y dietilanilina a una temperatura entre 20° y 100°C. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno, tolueno y dioxano, y tiene una duración de aproximadamente 1 a 20 horas. De acuerdo con otro método de este procedimiento se acila la amina de fórmula III mediante calentamiento hasta 100-150°C con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenilpropiónico durante 1 a 2 horas.

Los derivados de isoquinolina de fórmula I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Se caracterizan por valiosos efectos farmacodinámicos sobre el sistema circulatorio, particularmente un efecto pronunciado de dilatación coronaria. Su toxicidad es relativamente baja. Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado en la terapia, particularmente en el tratamiento prolongado de la Angina pectoris y enfermedades estenocárdicas.

Una dosificación diaria adecuada de promedio de los compuestos I es de 20 a 200 mg, aplicados preferentemente 1 a 4 veces por día.

Los compuestos del invento o sus sales de adición de ácido hidrosolubles, fisiológicamente toleradas, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, soluciones inyectables y supositorios, para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes orgánicos e inorgánicos usuales, fisiológicamente aceptables, por ejemplo



339539

lactosa, almidón, talco, ácido esteárico, agua, alcoholes, glicerina, grasas naturales o endurecidas, aceites o ceras, las preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, 5 substancias edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

10 En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

Las bases libres pueden liberarse de las sales de adición de ácido correspondientes en forma de por sí conocida.

339539⁻⁷⁻



2397

EJEMPLO 1: 1-(2,2-difeniletíl)-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolina y
1-(2,2-difeniletíl)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Se calientan hasta ebullición 24.5 g de 1-fenil-2-(3,3-difenilpropionilamino)propano en 180 cc de tolueno absoluto con 110 g
5 de oxiclóruo de fósforo durante 2 horas. Seguidamente se evapora la
mezcla de la reacción hasta sequedad y se sacude el residuo entre éter
y ácido clorhídrico al 20 %. Se alcaliniza la fase ácida acuosa con
una solución de soda cáustica y se extrae con cloroformo; se seca la
capa de cloroformo sobre sulfato magnésico y se concentra mediante
10 evaporación. Se obtiene como residuo la 1-(2,2-difeniletíl)-3-metil-
3,4-dihidro-isoquinolina en forma de aceite amarillo claro; se
cristaliza el metanosulfonato de este compuesto de acetato etílico;
cristales en forma de botes y drusas con un P.F. de 177-179°.

Se prehidrogenan 1.1 g de óxido de platino según Adams en
15 70 cc de metanol. Se hidrogenan 9.4 g de 1-(2,2-difeniletíl)-3-metil-
3,4-dihidro-isoquinolina en 150 cc de metanol sobre este catalizador de
platino a la temperatura ambiente y a presión normal hasta que cesa la
absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, se
acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado y se concentra
20 hasta que se produce la cristalización. El clorhidrato de
1-(2,2-difeniletíl)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina cristaliza
de metanol en forma de prismas rectangulares con un P.F. de 256-258°.

El 1-fenil-2-(3,3-difenilpropionilamino)propano
(P.F. 105-107°, de éter), usado como material inicial, se obtiene
acilando 1-fenil-2-aminopropano con cloruro 3,3-difenilpropionílico
25 en piridina.



EJEMPLO 2: 1-(2,2-difeniletíl)-3,4-dihidro-isoquinolina y
1-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Se añaden por gotas 120 cc de oxícloruro de fósforo a una solución hirviente de 41.5 g de 2-fenil-1-(3,3-difenilpropionilamino)-
5 etano en 400 cc de tolueno. Se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo durante 2 horas y luego se concentra mediante evaporación a presión reducida. Se disuelve el residuo en 105 cc de ácido acético glacial, se añaden cuidadosamente 195 cc de agua mientras se
enfria y se añade una solución concentrada acuosa de amoníaco a la
10 solución hasta que se obtiene una reacción alcalina. Se extrae 4 veces con 150 cc de éter, se secan los extractos combinados de éter sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene la 1-(2,2-difeniletíl)-3,4-dihidro-isoquinolina en forma de aceite pardo claro; se cristaliza su metanosulfonato de etanol/acetato
15 etílico. P.F. 189-190°.

Se hidrogenan 20 g de la 1-(2,2-difeniletíl)-3,4-dihidro-isoquinolina resultante en 300 cc de metanol en presencia de 2.5 g de óxido de platino a presión normal y a la temperatura ambiente hasta que
cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración,
20 se añaden 7.5 cc de ácido clorhídrico concentrado al filtrado y seguidamente se concentra a presión reducida hasta que comienza la cristalización. El clorhidrato de la 1-(2,2-difeniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina resultante se recrystaliza de etanol y tiene un
P.F. de 238-240°.

25 El 2-fenil-1-(3,3-difenilpropionilamino)etano (P.F. 113-114°, de éter/benceno), usado como material inicial, se obtiene acilando 2-feniletilamina con cloruro 3,3-difenilpropionílico en presencia de piridina.



EJEMPLO 3: 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina y 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

Se calientan hasta ebullición al reflujo durante 2 horas

5 82 g de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3,3-difenilpropionilamino)etano, 670 cc de tolueno y 200 cc de oxícloruro de fósforo, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2, y seguidamente se concentra la mezcla mediante evaporación. Se disuelve el residuo en 210 cc de ácido acético glacial y se añaden 390 cc de agua a la solución mientras se

10 enfría, con lo cual cristaliza el clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina. P.F. 212-213°. La base libre tiene un P.F. de 147-148° después de cristalizar de acetato etílico.

Se recogen 10 g de la 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolina resultante en 500 cc de etanol y se añade en

15 porciones a la solución un total de 10 g de borohidruro sódico a la temperatura ambiente. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas y seguidamente se evapora hasta sequedad. Se sacude el residuo entre agua y éter; se secan los extractos combinados de éter sobre sulfato magnésico y se concentra mediante evaporación. Se di-

20 suelve el residuo en 50 cc de etanol, se añaden 27.4 cc de una solución 2 normal de cloruro de hidrógeno en metanol y se concentra mediante evaporación a presión reducida hasta que comienza la cristalización. El clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina cristaliza de etanol en agujas con un P.F. de 184-186°.

25 El 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3,3-difenilpropionilamino)etano (P.F. 107-109°, de tolueno), usado como material inicial, se obtiene acilando 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (homoveratrílamina) con cloruro 3,3-difenilpropionílico en presencia de piridina.

339539

- 10 -



2397

EJEMPLO 4: 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-
isoquinolina y

1-(2,2-difeniletíl)-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina.

5 El clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-isoquinolina con un P.F. de 235-237° (agujas de etanol), se obtiene de 85.3 g de 2-(3,4-metilendioxifenil)-1-(3,3-difenilpropionil-amino)etano, 700 cc de tolueno y 100 cc de oxiclóruo de fósforo, en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3.

10 Se recogen 30 g del clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-metilendioxi-3,4-dihidro-isoquinolina arriba obtenido en 500 cc de metanol y se hidrogena en presencia de 4 g de óxido de platino a presión normal y a la temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el
15 filtrado mediante evaporación hasta que comienza la cristalización. El clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina tiene un P.F. de 214-215° (placas de etanol).

20 El 2-(3,4-metilendioxifenil)-1-(3,3-difenilpropionilamino)-etano (P.F. 143-145°, de acetato etílico), usado como material inicial, se obtiene acilando 2-(3,4-metilendioxifenil)etilamina con cloruro 3,3-difenilpropiónico en presencia de piridina.

339539^{- 11 -}



2397

EJEMPLO 5: Preparación galénica:

Tabletas

Clorhidrato de 1-(2,2-difeniletíl)-3-metil- 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (Ejemplo 1)	0.0555 g ⁺)
ácido esteárico	0.0020 g
pirrolidona polivinílica	0.0050 g
talco	0.0050 g
almidón de maíz	0.010 g
lactosa	0.0825 g
	<hr/>
para una tableta de	0.160 g

⁺) Corresponde a 50 mg de la base libre.

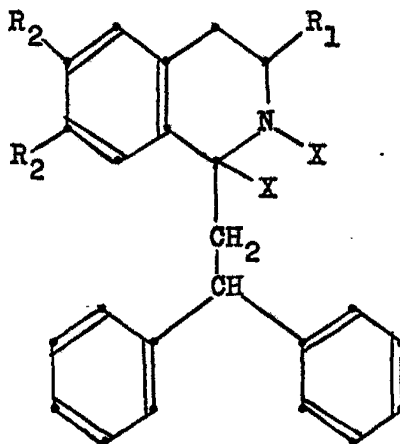
339539

- 12 -

NOTA

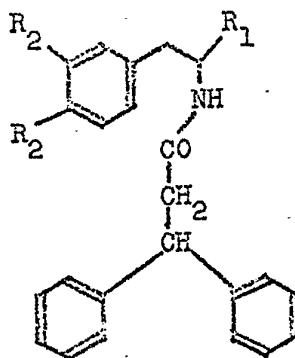
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números 5941/66 de 22 de Abril de 1966, y 1567/67 de 2 de Febrero de 1967, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE ISOQUINOLINA", caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de derivados de isoquinolina de fórmula I,





en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,
 cada R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi
 inferior, o juntamente significan un radical
 metilendioxi, y cada uno de los dos símbolos
 X significa un átomo de hidrógeno o juntamente
 significan un segundo enlace carbono-nitrógeno,
 caracterizado porque se cicliza una amida de fórmula II,



II

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados,
 mediante tratamiento con un agente de condensación ácido separador de
 agua de acuerdo con Bischler-Napieralski, y cuando se desea un com-
 puesto I, en el que cada uno de los dos símbolos X significa un
 átomo de hidrógeno, se reduce el doble enlace en la posición 1-2 del
 compuesto I resultante, en el que los dos símbolos X juntamente signi-
 fican un segundo enlace de carbono-nitrógeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1., caracterizado
 porque se efectúa el cierre de anillo con oxicloriguro de fósforo al
 reflujo en un disolvente orgánico anhidro inerte.

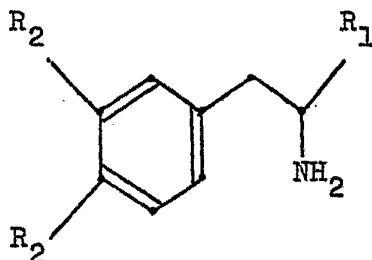
339539 - 14 -

20



3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción de los compuestos de fórmula I, en la que los dos símbolos X juntamente significan un segundo enlace de carbono-nitrógeno, se efectúa mediante hidrogenación catalítica, o con hidruro de litio-aluminio, o sodio o borchidruro de sodio en un alcohol inferior.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se producen los compuestos II acilando una amina de fórmula III,



III

en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con el cloruro, bromuro o azida del ácido 3,3-difenilpropiónico en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura entre 20° y 100°C , o con un éster alquílico inferior del ácido 3,3-difenilpropiónico a $100-150^\circ\text{C}$.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas que faltan.

6.- "Procedimiento para la producción de derivados de isoquinolina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a

- 15 -

20 ABR 1967

339539



máquina por una sola cara.

Madrid, 20 ABR 1967

SAIZOZ, A.G.

J. GÓMEZ ABEJO Y MODEI

p. v. Firmado: F. Hernández Rota