

343003

13



343003

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TANABE SEIYAKU CO., LTD.

RESIDENCIA: Nº. 21,3-chome, Doshomachi, Higashi-ku,  
OSAKA, JAPON.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN COMPUESTO TETRAHIDRO-ISOQUINOLEINA"

Prioridad: Patente japonesa n.º 41-48283 del 22-7-66.

R/G.

**POOR  
QUALITY**

13

JUL



# 343003

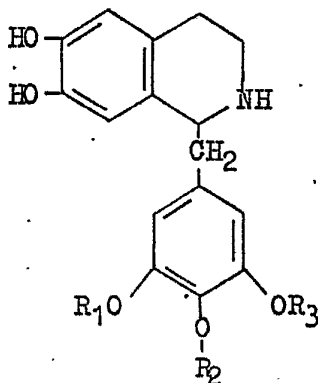
1

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de nuevos derivados de 1-bencil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina.

5

Los derivados son los compuestos representados por la f3rmula general:

10



15

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que son iguales o diferentes entre s3, son grupos alquilo inferior.

20

Los anteriores compuestos de tetrahidro-isoquinoleina han resultado ser 3tiles como agentes broncodilatadores o cardiot3nicos. Por ejemplo, el hidrocloreuro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinoleina presenta un excelente efecto preventivo y depresor del paroxismo del asma cuando se compara con el sulfato de isoproterenol [nombre qu3mico: sulfato de 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-isopropilaminoetanol], que ha sido considerado hasta ahora como el broncodilatador m3s eficaz. La misma tetrahidroisoquinoleina es respectivamente alrededor de 3, 5 y 10 veces m3s efectiva como broncodilatador que el sulfato de isoproterenol cuando se hace inhalar a los cobayas una pulverizaci3n de histamina al 5 % o de acetilcolina al 5 % despu3s de haberles administrado los compuestos por inyecci3n subcut3nea, administraci3n oral o inhalaci3n. El paro-

25

30

343003

13



1 xismo del hombre adulto que sufre de asma fué detenido al  
cabo de un minuto de haber inhalado una solución en forma  
de aerosol conteniendo 0,6 % del mismo compuesto y el efec  
to duró 3 horas. La duración del efecto calmante del com-  
5 puesto fue más del doble de la obtenida con sulfato de iso-  
proterenol.

La acción cardiotónica del hidrocloreuro de 1-(3,4,5-  
trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquino-  
leína es también de larga duración. El compuesto presentó  
10 una actividad cardiotónica de más de 5 veces de duración  
que la encontrada con el sulfato de isoproterenol en ensa-  
yos farmacológicos utilizando perros, aunque su efectividad  
es menor que la del sulfato de isoproterenol.

El bloqueo aurículo-ventricular y la detención cardia-  
ca en el hombre adulto encontrados en cardiocirugía fueron  
15 superados al cabo de varios segundos mediante inyección in-  
travenosa de 0,2-0,5 ml de una solución conteniendo 1 mg/ml  
de dicho compuesto, acompañada de subsiguiente masaje cardia-  
co.

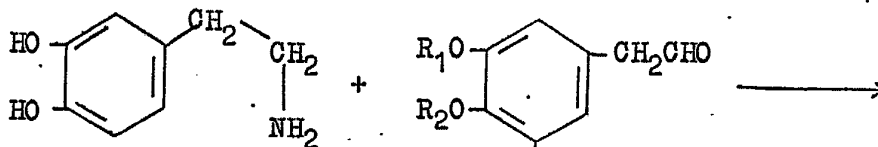
20 Además, los compuestos de este invento tienen una to-  
xicidad notablemente baja. Se ha calculado que el valor  
DL<sub>50</sub> de los compuestos cuando se inyectan por vía subcutá-  
nea en ratones es superior a 1600 mg/kg, mientras que el  
DL<sub>50</sub> del sulfato de isoproterenol se calcula en unos 500  
25 mg/kg en el mismo ensayo.

El procedimiento para la preparación de los compues-  
tos de tetrahydro-isoquinoleína antes descritos puede ser  
ilustrado por la siguiente ecuación:

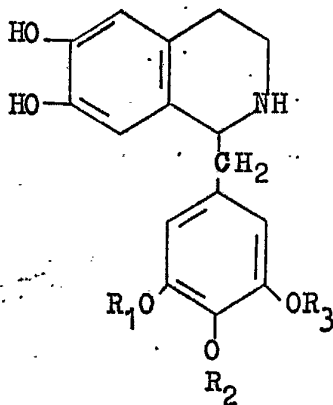


# 343003

1



5



10

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado establecido anteriormente.

15

La reacción de condensación puede llevarse a cabo mezclando 3,4-dihidroxi-fenetilamina, preferiblemente en forma de una sal de adición con ácido de la misma, con el compuesto aldehídico antes citado. De preferencia la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 20° y 50°C, en condiciones ácidas. El pH de reacción puede ser ajustado con ácidos corrientes, como ácido clorhídrico, acético, etc. Es conveniente hacer reaccionar ambas sustancias reaccionantes en relación equimolecular empleando agua, disolventes orgánicos miscibles con el agua, como alcoholes inferiores o una mezcla de los mismos como disolvente de reacción.

25

### EJEMPLO

30

Se disuelven 2,25 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina y 2,5 g de 3,4,5-trimetoxifenilacetaldehído en una mezcla de 15 ml de metanol y 50 ml de agua. La solución se ajusta a pH 2,0-2,2 con ácido clorhídrico y se agita a

343003

13



1 25-30°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se evapora  
 para separar el metanol, se extrae con éter para eliminar  
 las sustancias insolubles en agua y se evapora para separar  
 el agua. De esta forma se obtienen 2,7 g de hidrocioruro de  
 5 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-  
 isoquinoleína. El compuesto se recristaliza en etanol dan-  
 do unos cristales que funden a 224,5-226°C (desc.).

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{23}O_5N \cdot HCl$ :

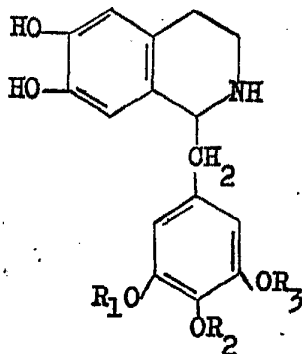
C, 59,76; H, 6,34; N, 3,67; Cl, 9,28

10 Encontrado: C, 59,74; H, 6,11; N, 3,50; Cl, 9,09

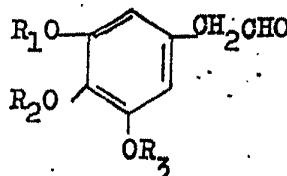
En resumen la patente de invención que se solicita de-  
 berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de un compues-  
 to tetrahidro-isoquinoleína representado por la fórmula:



25 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , que son iguales o diferentes entre si,  
 son grupos alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en  
 hacer reaccionar 3,4-dihroxifenetilamina con un aldehido  
 representado por la fórmula:





343003

13

1 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado indicado anteriormente.

2. Un procedimiento para la preparacion de un compuesto tetrahydro-isoquinoleina, particularmente 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoleina  
5 que consiste en hacer reaccionar 3,4-dihidroxifenetilamina con 3,4,5-trimetoxifenilacetaldehido.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN  
10 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO TETRAHIDRO-ISOQUINOLEINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de seis páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 13 de julio 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30