



37-33

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Case 600/6165/I. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la preparación de derivados de oxazolo[4,3-*a*]isoquinolina.

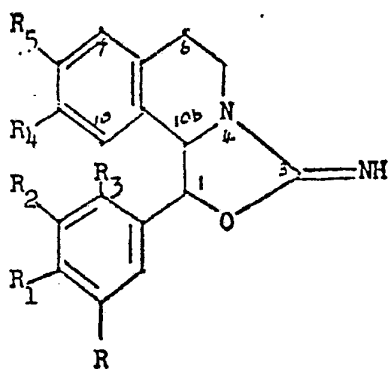
=====

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

=====

La presente invención se relaciona con derivados de oxazolo-[4,3-*a*]isoquinolina y con su preparación.

La invención proporciona compuestos de fórmula I,



I

en la que cada una de R, R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo o un átomo de flúor o cloro, y cada una de

5 R₄ y R₅, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con las condiciones de que

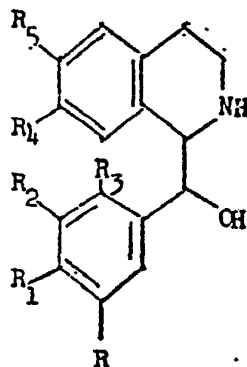
10 i) no más de tres de R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tengan un significado que no sea un átomo de hidrógeno, e

15 ii) los significados de R, R₁, R₂ y R₃ sean tales que jamás se encuentre un grupo trifluorometilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes,

y sus sales de adición de ácido.



De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

en la que R a R₅ tienen los significados arriba indicados, con bromuro de cianógeno y acetato de litio, de sodio, de potasio o de calcio, en presencia de un disolvente orgánico inerte.

En el procedimiento de la invención la reacción con un acetato y bromuro de cianógeno se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico inerte y a una temperatura de aprox. 0° a aprox. 20°C. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de aprox. 5° a aprox. 10°C usando un alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol como disolvente.

El compuesto de fórmula I se obtiene en forma de sal mezclada (bromuro/acetato), y ésta puede aislarse y purificarse en la forma habitual, o puede convertirse en la forma de base libre mediante basificación, y cuando se desea, la forma de base libre puede convertirse en otra forma de sal de adición de ácido.



La basificación y/o

acidificación pueden efectuarse en la forma habitual. Por ejemplo, en forma de sal mezclada puede añadirse un compuesto de fórmula I/ a agua, tratarse la mezcla o solución resultante a temperatura ambiente con hidróxido sódico dos forma de normal hasta que sea básica, y tratarse la/base libre resultante a temperatura ambiente con gas de cloruro de hidrógeno con el fin de proporcionar la sal de adición de ácido clorhídrico correspondiente.

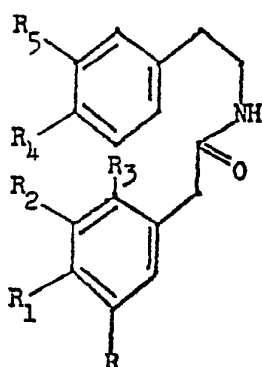
Las formas de sal de adición de ácido resultantes de los compuestos de fórmula I y las formas de base libre pueden aislarse y purificarse en la forma habitual.

Varios de los compuestos de fórmula IIIa son conocidos y pueden prepararse en la forma descrita en la literatura. Los demás compuestos que no se describan específicamente en la literatura pueden prepararse de materiales disponibles en forma análoga a la descrita en la literatura para la preparación de compuestos conocidos. En general, tales compuestos se preparan haciendo reaccionar 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidro-isoquinolina (preparada mediante el procedimiento de J.Weinstock y V.Boekelheide en Organic Synthesis, Coll. Vol. 2, p. 641) con un compuesto de litio apropiado para formar



el derivado de l-litio correspondiente, tratando este último con benzaldehído (o derivado apropiado del mismo) para formar el α -aril-isoquinolina-1-metanol correspondiente, e hidrogenando este último catalíticamente, por ejemplo en ácido acético en presencia de un catalizador de platino y a una temperatura de aprox. 25° a 45°C y a una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas.

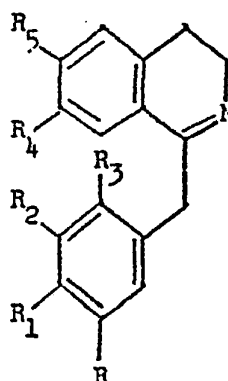
Los compuestos de fórmula IIIa pueden prepararse alternatively ciclizando un compuesto de fórmula V,



V

en la que R a R₅ tienen los significados arriba indicados, con pentóxido de fósforo en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o xileno, a aprox. 75° a 150°C, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula

VI,

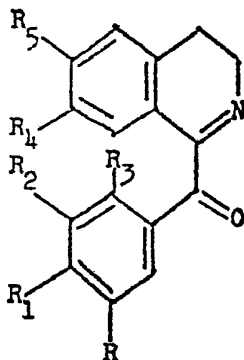


VI

en la que R a R₅ tienen los significados arriba indicados,



tratando este último con aire u oxígeno, ventajosamente burbujeando
aire a través de una solución del compuesto VI en un disolvente
orgánico inerte, por ejemplo benceno, convenientemente a temperatura
ambiente, con el fin de obtener el compuesto correspondiente de
5 fórmula VII,



VII

en la que R a R₅ tienen los significados arriba indicados,
y reduciendo el compuesto de fórmula VII a una temperatura de
20° a 50°C en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, con hidrógeno
en presencia de un catalizador de platino.

10 Los compuestos de fórmula V son conocidos o pueden prepara-
rarse de materiales conocidos en una forma análoga a la descrita en la
literatura para los compuestos conocidos.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I
y las bases libres existen como isómeros geométricos y también
15 existen como isómeros ópticos, y la separación y recuperación de
los isómeros respectivos puede realizarse fácilmente usando las
técnicas habituales.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I y, en caso apropiado, las bases libres, poseen actividad farmacológica. Ejercen particularmente una actividad en el sistema nervioso central, tal como lo indica su habilidad de invertir la hipotermia de la reserpina, y su uso está indicado como anti-deprimentes. Una dosificación diaria indicada adecuada asciende de aprox. 20 mg a aprox. 100 mg, administrada preferentemente en dosis divididas de aprox. 5 mg a aprox. 50 mg 2 a 4 veces por día o en forma retard.

Los compuestos pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable y otros adyuvantes habituales que se deseen, y pueden aplicarse oralmente en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. Los compuestos pueden aplicarse en la forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en forma de base libre. Las sales poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las sales de ácido mineral tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico tal como el succinato, benzoato, acetato, maleato y p-toluenosulfonato.



Los compuestos preferidos son aquellos en los que cualquiera de R a R₅ que no sean átomos de hidrógeno, son átomos de cloro o flúor, prefiriéndose particularmente los compuestos en los que R o R₁ significan un átomo de cloro, y los restantes de R a R₅ son átomos de hidrógeno.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas habituales de elaboración de tabletas, y que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
10	Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I o la base libre, por ejemplo clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo-	25
15	[4,3-a]isoquinolina	
	tragacanto	2
	lactosa	64,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
20	estearato de magnesio	0,5

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención. Los datos del espectro infrarojo se refieren a la absorción infraroja en cloruro metilénico.



EJEMPLO 1: 1-(p-clorofenil)-3-amino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo-
[4,3-a]isoquinolina

a) Preparación de α -(p-clorofenil)-isoquinolina-1-metanol.

En un matraz provisto de un termómetro, condensador,
5 embudo de gotas, tubo de entrada de gas y agitador se colocan 500 cc
de tetrahidrofurano absoluto y 26,0 g (0,10 moléculas-gramo) de
1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidro-isoquinolina. Se introduce una corriente
de nitrógeno en el sistema y se enfría la solución en un baño de
hielo/sal/metanol hasta una temperatura interna de -15°C . Luego se
10 le añaden por gotas a la solución enfriada en el transcurso de
15 minutos 50 cc de una solución/de fenil-litio en tetrahidrofurano.
A la solución resultante se le añade con ^{2 molar} agitación una solución
de 14,1 g (0,10 moléculas-gramo) de p-clorobenzaldehído en 75 cc de
tetrahidrofurano de tal modo que la temperatura interna no exceda
15 -10°C . Una vez finalizada la adición se agita la solución durante una
hora más a -10°C , y luego se deja reposar a temperatura ambiente
($20-25^{\circ}\text{C}$) durante 12 horas. Luego se le añaden a la solución 500 cc de
tetrahidrofurano, y la solución resultante se extrae primero con 30 cc
de agua, luego con 30 cc de ácido clorhídrico 0,5 normal, y luego
20 nuevamente con 30 cc de agua. Luego se separa el tetrahidrofurano en
un vacío, y se disuelve el residuo [benzoato de α -(p-clorofenil)-
isoquinolina-1-metanol] en 500 cc de etanol al 95 %. A la solución
resultante se le añaden 16,2 g (0,29 moléculas-gramo) de hidróxido
potásico en 125 cc de agua. La mezcla resultante se calienta al



reflujo durante 16 horas y luego se concentra en un vacío. Al residuo se le añaden 100 cc de agua, y la solución resultante se extrae con 200 cc de tolueno. El extracto de tolueno se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se separa el tolueno en un vacío con el fin de obtener el α -(p-clorofenil)-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 98-103°C.

Al efectuar el procedimiento a) arriba indicado usando m-trifluorometil-benzaldehído, p-fluorobenzaldehído o 3,4-diclorobenzaldehído en lugar de p-clorobenzaldehído, se obtiene α -(m-trifluorometilfenil)-isoquinolina-1-metanol (P.F. 97-99°C), α -(p-fluorofenil)-isoquinolina-1-metanol (P.F. 85-87°C) o α -(3,4-diclorofenil)-isoquinolina-1-metanol (P.F. 114-116°C), respectivamente.

b) Preparación de α -(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol (un compuesto IIIa)

Una mezcla de 14,0 g (0,052 moléculas-gramo) de α -(p-clorofenil)-isoquinolina-1-metanol, 100 cc de ácido acético y 0,5 g de dióxido de platino (en un frasco de hidrogenación de Parr) se hidrogena a 3,06 atmósferas y a temperatura ambiente hasta que queda finalizada la absorción de hidrógeno (3 equivalentes de hidrógeno; 3 horas). Luego se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado en un vacío. Al residuo aceitoso resultante se le añaden 75 cc de hidróxido sódico 2 normal, y la mezcla resultante se extrae con 150 cc de cloroformo. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentra en un vacío. El residuo resultante se cristaliza de pentano con el fin de



obtener α -(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 97-101°C.

5 Cuando se efectúa el procedimiento b) usándose α -(m-trifluorometilfenil)-isoquinolina-1-metanol, α -(p-fluorofenil)-isoquinolina-1-metanol o α -(3,4-diclorofenil)-isoquinolina-1-metanol en lugar de α -(p-clorofenil)-isoquinolina-1-metanol, se obtiene α -(m-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-metanol (P.F. 97,5-99,5°), α -(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-metanol (P.F. 73-78°C) o α -(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-10 isoquinolina-1-metanol (P.F. 89-99°C), respectivamente.

c) Preparación de 1-(p-clorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina

Una solución de 7,3 g (0,027 moléculas-gramo) de α -(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol, 4,4 g 15 (0,0534 moléculas-gramo) de acetato sódico y 125 cc de metanol se enfría a aprox. 5°C. A la solución enfriada se le añade por gotas una solución de 2,8 g (0,0267 moléculas-gramo) de bromuro de cianógeno en 15 cc de metanol. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente (20-25°C) se evapora el disolvente y se disuelve el residuo 20 en agua. A la solución resultante se le añade hidróxido sódico dos normal hasta que se vuelva básica (pH 10). El aceite resultante se extrae con 75 cc de cloruro metilénico, el extracto de cloruro metilénico se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentra en un vacío para obtener 1-(p-clorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-



tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina en forma de aceite .

La cristalización de este compuesto a partir de pentano/benceno (1:1) proporciona un material puro con un P.F. de 137-138°C.

5 La base aceitosa se disuelve en tetrahidrofurano, la solución resultante se trata con gas de cloruro de hidrógeno, y la sal precipitada se recupera mediante filtración con el fin de obtener clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 160-168°C (isómero A).

10 Cuando la base aceitosa arriba obtenida, disuelta en tetrahidrofurano, se trata con ácido maleico, se obtiene maleato de 1-(p-clorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 168-169°C.

15 Cuando se efectúa el procedimiento c) arriba indicado usándose α -(m-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol, α -(p-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol o α -(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol en lugar de α -(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol, se obtiene clorhidrato de 1-(m-trifluorometilfenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 186-190°C ; clorhidrato de 1-(p-fluorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 227-230°C o clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 168-170°C , respectivamente.

20

25



Asimismo, cuando se efectúa el procedimiento c) arriba
indicado usándose 7-metil- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-
1-metanol, 7-cloro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol
o 7-fluoro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol en
5 lugar de α -(p-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol,
se obtiene clorhidrato de 1-fenil-3-imino-9-metil-1,5,6,10b-tetra-
hidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 267-269°C,
clorhidrato de 1-fenil-3-imino-9-cloro-1,5,6,10b-
tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 261-262°C
10 o clorhidrato de 1-fenil-3-imino-9-fluoro-1,5,6,10b-
tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 258-259°C,
respectivamente.

EJEMPLO 2: 1-fenil-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo-
[4,3-a]isoquinolina

15 Una solución de 12,5 g (0,052 moléculas-gramo) de α -fenil-
1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol, 8,5 g (0,104 moléculas-
gramo) de acetato sódico y 100 cc de metanol se enfría a aprox. 5°C.
A la solución enfriada se le añade por gotas una solución de 5,5 g
(0,052 moléculas-gramo) de bromuro de cianógeno en 25 cc de metanol.
20 Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente (20-25°C),



se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en agua. A la solución resultante se le añade hidróxido sódico 2 normal hasta que se vuelva básica (pH 10). El aceite resultante se extrae con 100 cc de cloruro metilénico, el extracto de cloruro metilénico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentra en un vacío para obtener 1-fenil-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina en forma de aceite.

Espectro IR: 2,96 μ ; 5,97 μ .

La base aceitosa se disuelve en tetrahidrofurano, la solución resultante se trata con gas de cloruro de hidrógeno, y la sal precipitada se recupera mediante filtración para obtener el clorhidrato de 1-fenil-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]-isoquinolina con un P.F. de 228-230°C.

EJEMPLO 3: 1-(2,4-diclorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina.

a) Preparación de α -(2,4-diclorofenil)-isoquinolina-1-metanol.

En un matraz provisto de un termómetro, condensador, embudo de gotas, tubo de entrada de gas y agitador se colocan 650 cc de tetrahidrofurano absoluto y 65 g (0,25 moléculas-gramo) de 1-ciano-2-benzoil-1,2-dihidro-isoquinolina. Se introduce una corriente de nitrógeno en el sistema, y la solución se enfría en un baño de hielo/sal/metanol hasta una temperatura interna de -15°C. A la solución enfriada se le añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos 125 cc (0,25 moléculas-gramo) de fenil-litio 2,14 molar en



tetrahidrofurano. A la solución resultante se le añade con agitación una solución de 43,8 g (0,25 moléculas-gramo) de 2,4-diclorobenzaldehído en 300 cc de tetrahidrofurano de tal modo que la temperatura interna no exceda -10°C. Una vez finalizada la adición, se agita la solución durante 1 hora más a -10°C, y luego se deja reposar a temperatura ambiente (20-25°C) durante 12 horas. Luego se le añaden a la solución 500 cc de tetrahidrofurano, y la solución resultante se extrae primero con 75 cc de agua, luego con 75 cc de ácido clorhídrico 0,5 normal y luego nuevamente con 75 cc de agua. Luego se separa el tetrahidrofurano en un vacío y se disuelve el residuo en 1000 cc de etanol al 95 %. A la solución resultante se le añaden 40,5 g (0,725 moléculas-gramo) de hidróxido potásico en 250 cc de agua. La mezcla resultante se calienta al reflujo durante 16 horas y luego se concentra en un vacío. Al residuo se le añaden 250 cc de agua, y la solución resultante se extrae 3 veces con 200 cc de tolueno cada vez. El extracto de tolueno se seca sobre sulfato sódico, el tolueno se separa luego en un vacío, y el residuo se cristaliza de éter/pentano (1:1) con el fin de obtener α -(2,4-diclorofenil)-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 97-100°C.

20 b) Preparación de α -(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolina-1-metanol (un compuesto IIIa)

Una mezcla de 40,9 g (0,135 moléculas-gramo) de α -(2,4-diclorofenil)-isoquinolina-1-metanol, 125 cc de ácido acético y 1,0 g de dióxido de platino (en un frasco de hidrogenación de Parr) se hidrogena a 3,292 atmósferas y a temperatura ambiente hasta que queda



finalizada la absorción de hidrógeno (4 horas). Luego se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado en un vacío. Al residuo aceitoso resultante se le añaden 100 cc de hidróxido sódico 2 normal, y la mezcla resultante se extrae con 250 cc de cloroformo.

5 El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentra en un vacío. El residuo resultante se cristaliza de pentano/éter (1:1) con el fin de obtener α -(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 132-134°.

10 c) Preparación de 1-(2,4-diclorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina

Una solución de 20,0 g (0,065 moléculas-gramo) de α -(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol, 10,7 g (0,13 moléculas-gramo) de acetato sódico y 500 cc de metanol se enfría a aprox. 5°C. A la solución enfriada se le añade por gotas una
15 solución de 6,8 g (0,065 moléculas-gramo) de bromuro de cianógeno en 50 cc de metanol. Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente (20-25°C), se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en agua. A la solución resultante se le añade hidróxido sódico dos
20 normal hasta que se vuelva básica (pH 10). El aceite resultante se extrae con 150 cc de cloruro metilénico, el extracto de cloruro metilénico se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentra en un vacío para obtener 1-(2,4-diclorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina en forma de aceite.

Espectro IR: 2,98 μ ; 5,96 μ .



La base aceitosa se disuelve en tetrahidrofurano, la solución resultante se trata con gas de cloruro de hidrógeno, y la sal precipitada se recupera mediante filtración para obtener el clorhidrato de 1-(2,4-diclorofenil)-3-imino-1,5,6,10b-tetrahidro-3H-oxazolo[4,3-a]isoquinolina con un P.F. de 170-176°C.

El Ejemplo siguiente ilustra la preparación de un compuesto de fórmula IIIa a través de los compuestos de fórmulas V hasta VII.

EJEMPLO 4: 7-cloro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol.

10 a) 1-bencil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina (un compuesto VI)

N-(p-clorofenetil)-2-fenil-acetamida (57 g) se calienta al reflujo durante la noche en 500 cc de xileno en presencia de 120 g de pentóxido de fósforo y 80 g de piedra pómez. La capa de xileno se decanta y el residuo se disuelve en agua, hielo y ácido clorhídrico concentrado. La piedra pómez se separa por filtración y la solución acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se desecha y la parte acuosa se alcaliniza (pH 10) con hidróxido sódico al 50 % y se extrae 3 veces con diclorometano. Se evapora el disolvente, con lo cual se obtienen 25 g de 1-bencil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina
bruta. Espectro IR: 6,16 μ .

b) 1-benzoil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina (un compuesto VII)

Una solución de 1-bencil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina (22 g) en 500 cc de benceno se trata burbujeando aire a través de la solución y evaporándola hasta sequedad para obtener 6,2 g de un aceite pardo. Después de purificar sobre gel de sílice, se obtienen 550 mg de 1-benzoil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina cristalina con un P.F. de 98-99°C.



c) 7-cloro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol.

1-benzoil-7-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina (2,0 g)

dísuelta en 50 cc de etanol absoluto se hidrogena a aprox.

2,72 atmósferas en presencia de 500 mg de dióxido de platino.

5 Después de media hora finaliza la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,3 g de 7-cloro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol bruto en forma de aceite.

10 Cuando se efectúan los procedimientos a), b) y c) arriba indicados usando N-(p-metilfenetil)-2-fenil-acetamida o N-(p-fluorofenetil)-2-fenil-acetamida en lugar de N-(p-clorofenetil)-2-fenil-acetamida, se obtiene 7-metil- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol con un P.F. de 101-102°C o 7-fluoro- α -fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-1-metanol
15 (espectro IR: 2,78, 3,05 μ), respectivamente.

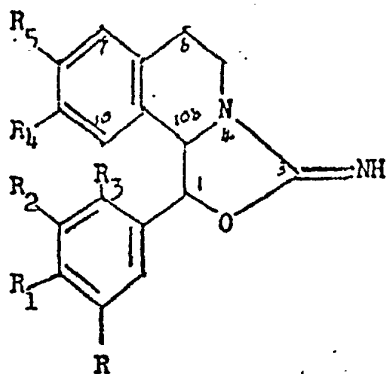


- NOTA -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Norteamérica, con fechas y bajo los números siguientes: 25 de agosto de 1967, nº 663.218, y 21 de mayo de 1968, nº 730.957, 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 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXAZOLO[4,3-a]ISOQUINOLINA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de oxazolo[4,3-a]isoquinolina, de fórmula I,



I

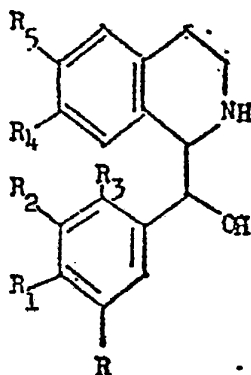


en la que cada una de R, R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo o un átomo de flúor o cloro, y cada una de

5 R₄ y R₅, que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con las condiciones de que

- 10
- i) no más de tres de R, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tengan un significado que no sea un átomo de hidrógeno, e
 - 15 ii) los significados de R, R₁, R₂ y R₃ sean tales que jamás se encuentre un grupo trifluorometilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula IIIa,



IIIa

en la que R a R₅ tienen los significados arriba indicados, con bromuro de cianógeno y acetato de litio, de sodio, de potasio o de calcio, en presencia de un disolvente orgánico inerte, preferentemente un alcohol alifático inferior, preferentemente a una temperatura de 5° a 10°C.

20.

