



357646

RAN 4019/55

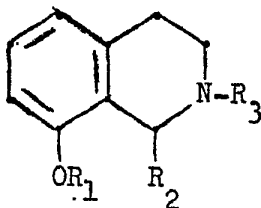
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
TETRAHIDROISOQUINOLINA", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A. residente en BASILEA
(Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a 1,2,3,4-tetrahidroiso-
quinolinas substituidas de la fórmula



5.

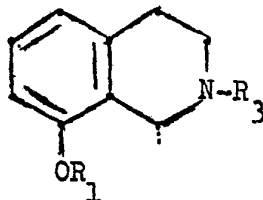
I



= 2 =

en la que R_1 es alquilo inferior, mientras que R_2 y R_3 son hidrógeno o alquilo inferior, y a sus sales de adición de ácido, así como a la preparación de estos compuestos.

5. En un aspecto particularmente ventajoso, el invento se refiere al subgénero caracterizado por la fórmula



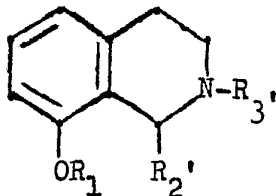
Ia

10.

donde R_1 y R_3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

15. y a sus sales de adición de ácido.

En otro aspecto, el invento se refiere al subgénero caracterizado por la fórmula



Ib

20.

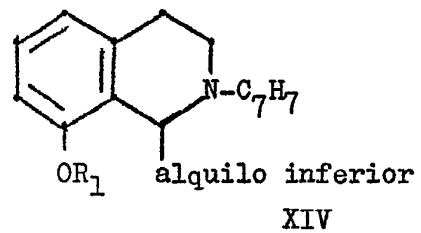
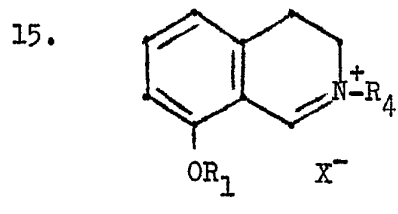
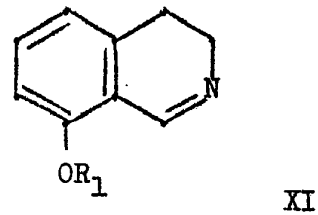
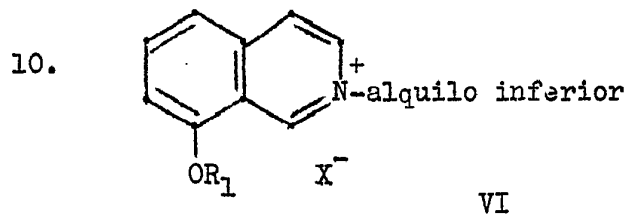


= 3 =

donde R_1 tiene el mismo significado que antes,
mientras que R_2' y R_3' son alquilo inferior,
y a sus sales de adición de ácido

5.

En otro aspecto todavía, el invento se refiere a
nuevos intermediarios caracterizados por las fórmulas



20.

donde R_1 tiene el mismo significado que antes,
 X^- es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo y
 R_4 es alquilo inferior o bencilo.

Tal como aquí se usa, la expresión "alquilo infe-
rior" denota un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramifi-
cada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; por ejemplo,

25.



= 4 =

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, etc.; se prefiere el metilo. La expresión "alcoxilo inferior" denota un grupo de éter de alquilo inferior, en el que la fracción molecular de alquilo inferior tiene el significado que se ha descrito antes; se prefiere el metoxilo.

5.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula I son:

la 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

la 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

la 8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

10. la 8-metoxi-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

y sus sales de adición de ácido. De estos compuestos, se prefieren en especial la 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido, y estas sales se hallan también dentro del ámbito del invento. Así pues, los compuestos de la fórmula I forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tanto, por ejemplo, con los ácidos orgánicos como con los ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, como el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fórmico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico,

15.

20.



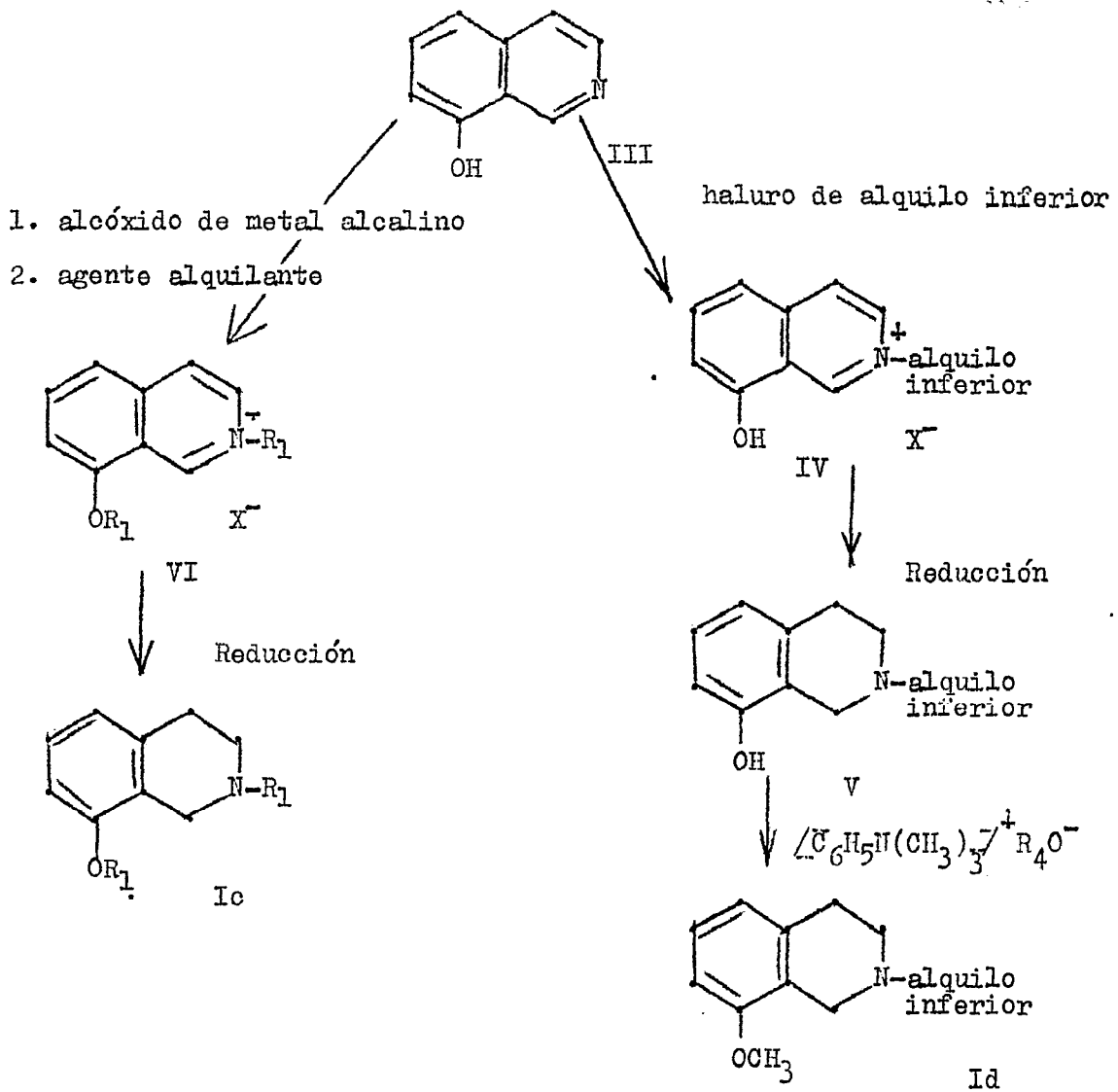
el ácido sulfúrico, etc.

Los compuestos de la fórmula I se preparan según procedimientos ilustrados por los esquemas de reacción ejemplificativos que siguen:

Esquema I

Procedimiento A

Procedimiento B





donde R_1 tiene el mismo significado que se ha expuesto antes, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior, el haluro es yoduro, cloruro o bromuro y X^- es yodo, cloro o bromo.

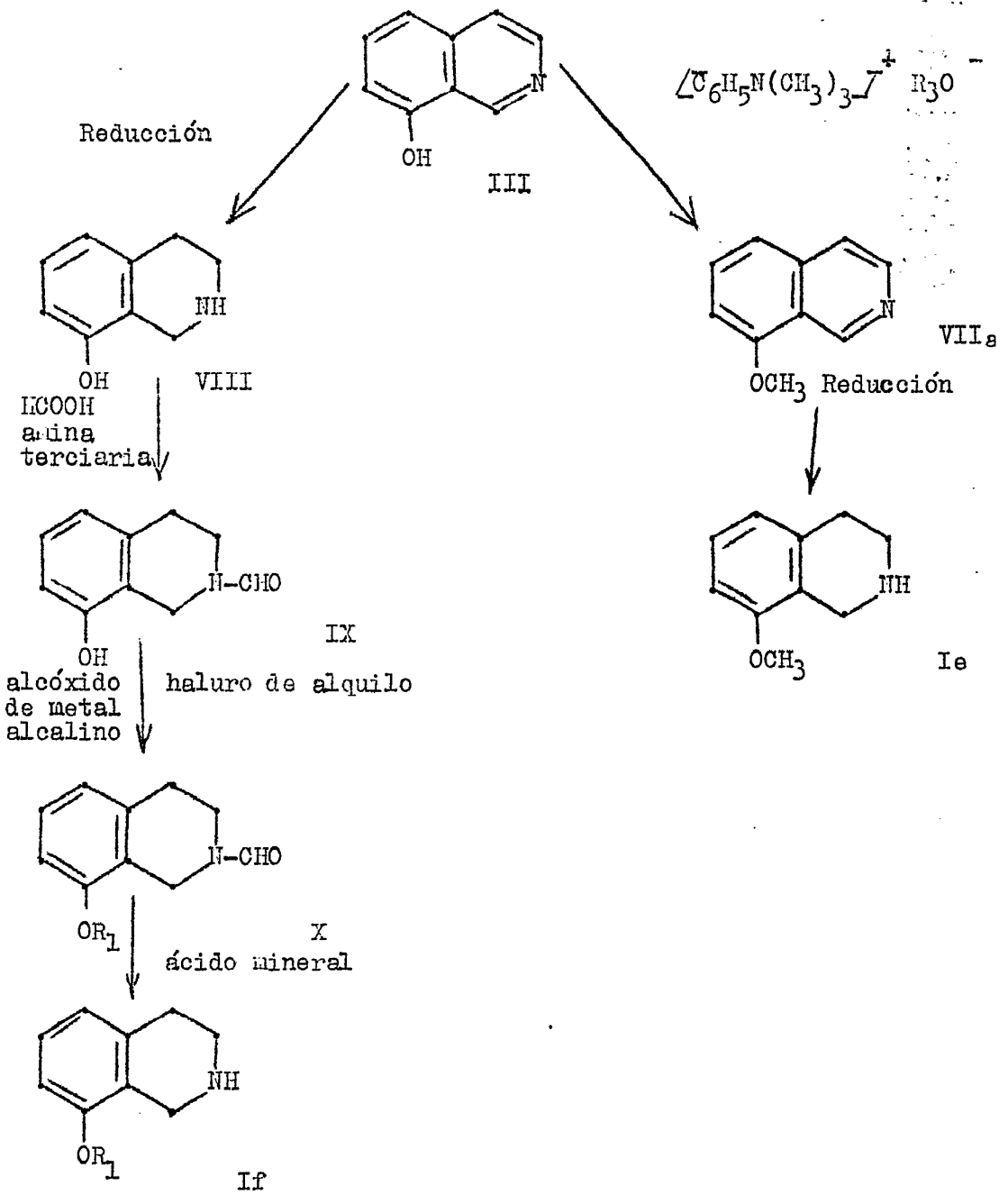
5. El procedimiento A del esquema I puede efectuarse haciendo reaccionar 8-isoquinolinol (III), compuesto conocido, con un agente alquilante (como el yoduro de metilo), en presencia de un alcóxido de metal alcalino (como el metilato sódico) y a temperatura del orden de unos 25° a unos 80°, para formar un compuesto de la fórmula VI. Luego se reduce el compuesto de la fórmula VI utilizando, por ejemplo, borohidruro sódico o hidrógeno bajo presión, en presencia de óxido de platino, para formar el respectivo compuesto de la fórmula Ic.
- 10.
15. El procedimiento B del esquema I puede llevarse a cabo haciendo reaccionar 8-isoquinolinol con un haluro de alquilo inferior (como el yoduro de metilo) o un sulfato de dialquilo (como el sulfato de dimetilo), para formar un compuesto de la fórmula IV. Luego se reduce el compuesto de la fórmula IV utilizando, por ejemplo, hidrógeno, bajo presión, en presencia de la fórmula Va. El compuesto de la fórmula Va se hace reaccionar con cloruro de feniltrimetilamonio, en presencia de un alcóxido de metal alcalino (como el metóxido sódico) o de un hidróxido de metal alcalino (como el hidróxido sódico), para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula Id.
- 20.
- 25.



Esquema II

Procedimiento C

Procedimiento D





El procedimiento C del esquema II puede llevarse a cabo reduciendo el 8-isoquinolinol tal como se ha descrito antes, para formar el compuesto de la fórmula VIII. El compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar con ácido fórmico

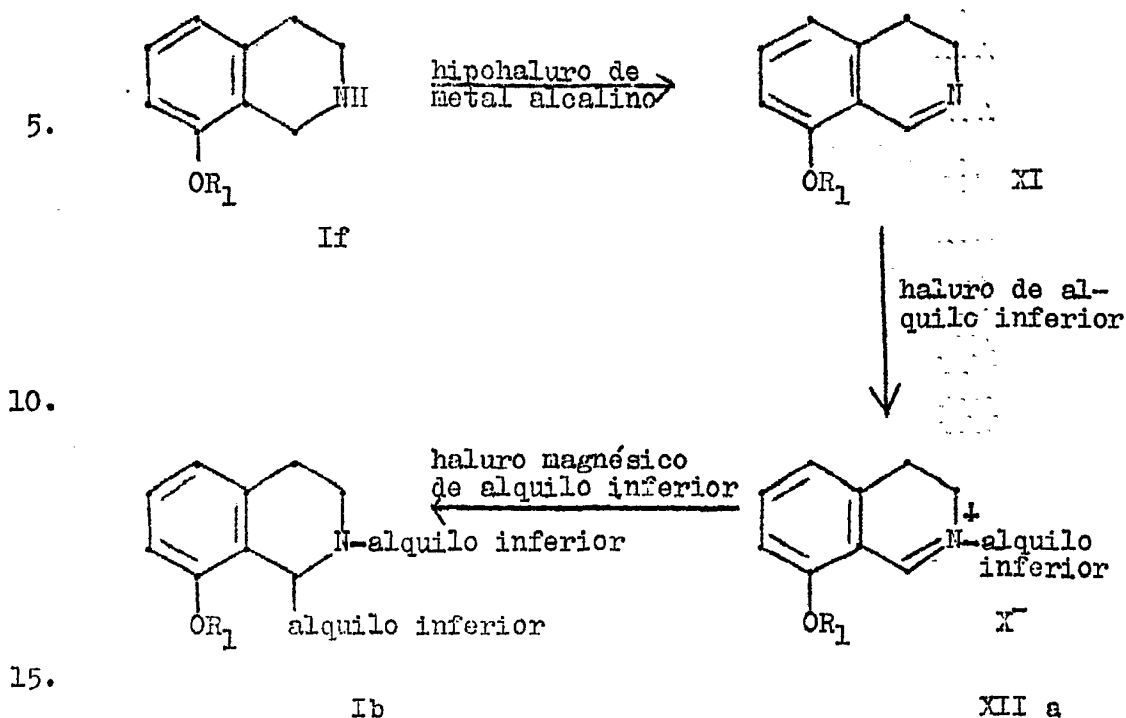
5. y una amina terciaria (como la trietilamina) para formar el compuesto de la fórmula IX, el cual a su vez se hace reaccionar con un agente alquilante (como el yoduro de metilo) en presencia de un alcóxido de metal alcalino (como el metilato sódico), para formar un compuesto de la fórmula X. El compuesto de la fórmula X se trata con un ácido mineral (como el ácido clorhídrico o el sulfúrico) para formar el respectivo compuesto de la fórmula If.
- 10.

El procedimiento D del esquema II puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el 8-isoquinolinol con cloruro de feniltrimetilamonio en presencia de un alcóxido de metal alcalino (como el metóxido sódico) o de un hidróxido de metal alcalino (como el hidróxido sódico), para formar el compuesto de la fórmula VIIa. El compuesto de la fórmula VIIa se reduce, por ejemplo, utilizando hidrógeno bajo presión en presencia de óxido de platino, para formar el compuesto de la fórmula Ie.

- 15.
- 20.



Esquema III

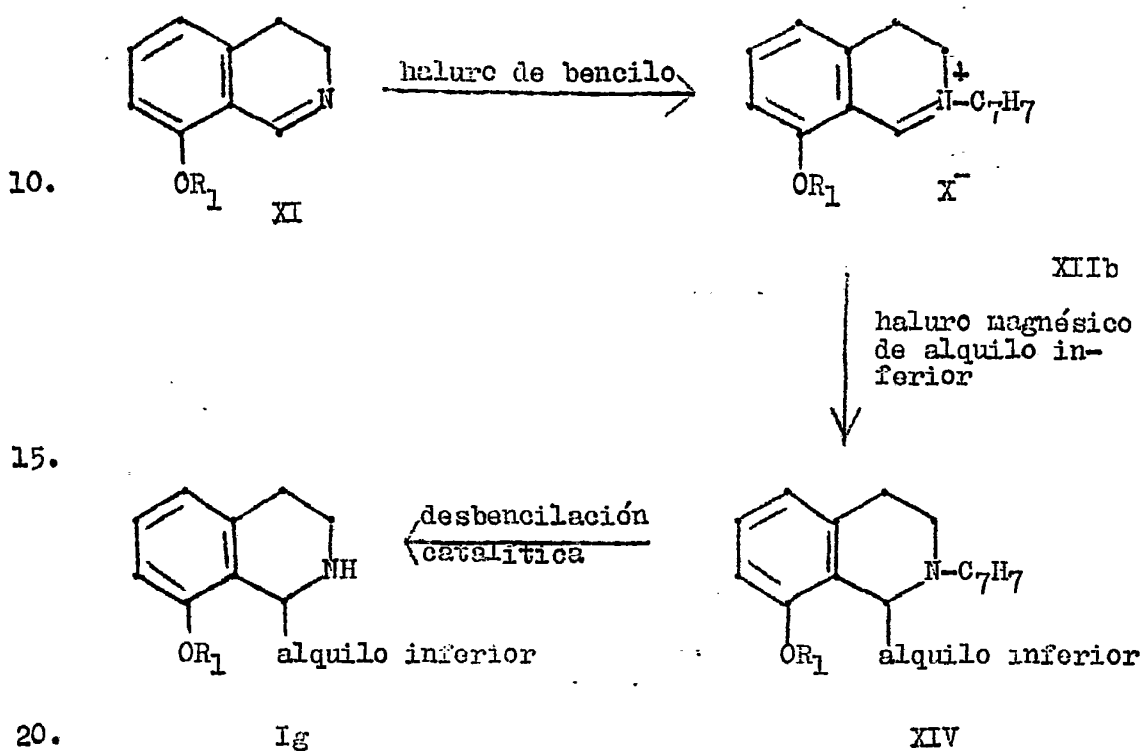


20. El procedimiento del esquema III puede llevarse a cabo haciendo reaccionar una 8-alcoxi-1,2,3,4-tetrahidroisqui-
nolina de la fórmula If con un hipohaluro de metal alcalino (como el hipocloruro sódico) para obtener un compuesto de la fórmula XI. El compuesto de la fórmula XI se hace reaccio-
nar luego con un haluro de alquilo inferior (como el yoduro de metilo) para obtener el respectivo compuesto de la fórmu-
25. la XIIa. El compuesto de la fórmula XIIa se hace reaccionar



con un haluro magnésico de alquilo inferior (como el yoduro magnésico de metilo) para obtener el respectivo compuesto de la fórmula Ib.

5. Esquema IV



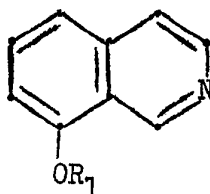
25. El procedimiento del esquema IV puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XI con un haluro de bencilo (como el bromuro de bencilo) para formar un compuesto de la fórmula XIIb. El compuesto de la



fórmula XIIb se hace reaccionar luego con un haluro magnésico de alquilo inferior (como el yoduro magnésico de metilo) para obtener el respectivo compuesto de la fórmula XIV, el cual puede ser desbencilado catalíticamente, por ejemplo mediante reacción con hidrógeno en presencia de carbón paladiado, para formar el respectivo compuesto de la fórmula Ig.

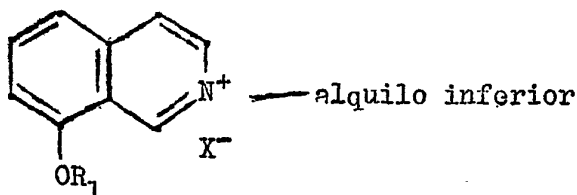
Todas las reacciones que se han descrito antes pueden desarrollarse en presencia de un disolvente añadido, como metanol, cloruro de metileno, benceno, tolueno, etanol, éter, etc. Las temperaturas con que se efectúan los procedimientos descritos antes no son críticas; pero se utilizan de preferencia temperaturas del orden de unos 25°C a 80°C. Los productos de reacción de este invento pueden recuperarse empleando técnicas convencionales, como filtración, extracción, etc.

En consecuencia, la preparación de los derivados de tetrahidroisoquinolina de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido se caracteriza por reducirse un compuesto de la fórmula general

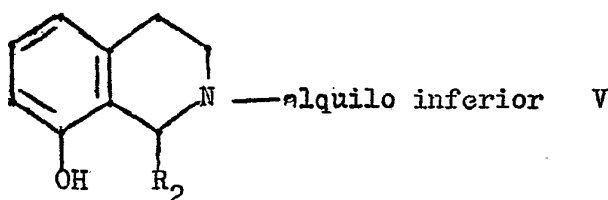


VII

o una sal amónica cuaternaria respectiva de la fórmula general

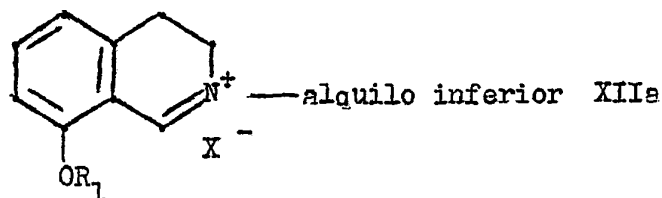


5. o bien por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



o un compuesto de la fórmula general

10.



15. con un agente de alquilación inferior; o por disociarse. de una 8-(OR₁)-1(R₂)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina que lleve un grupo protector (grupo formílico o bencílico), este grupo protector y, si se desea, convertirse una base resultante en una sal de ^{adición} ácido.

20. Los compuestos de la fórmula I rebajan la presión de la sangre y causan vasodilatación. Más particularmente, produce un aumento de la circulación sanguínea vascular periférica, en un descenso de la resistencia vascular periférica, sin ninguna inhibición importante del sistema autónomo periférico y con solo mínimos efectos de bloqueo sobre los puntos efectores adrenérgicos. Además, los compuestos de la



fórmula I tienen la ventaja de carecer de ciertos efectos indeseables; por ejemplo, no incrementan gran cosa el ritmo cardiaco. Así pues, los compuestos de este invento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de los trastornos vasculares, tales como la hipotensión.

5.

Las propiedades vasodilatadoras y reductoras de la presión de la sangre que tienen los compuestos de la fórmula I, pueden demostrarse en los animales de sangre caliente utilizando procedimientos tipificados, por ejemplo en perros nembutilizados, anestesiados, heparinizados y preparados para registrar la presión sistémica de la sangre y la presión en un miembro posterior perfundido con flujo constante. En particular, la sangre procedente de una arteria carótida acanulada se pasa por un tubo y valiéndose de una bomba sigmométrica a una arteria femoral distalmente acanulada. La presión entre la bomba de flujo constante y el miembro posterior se vigila durante toda la prueba. Los cambios de la resistencia vascular se traducen en cambios de la presión de perfusión. Se obtienen respuestas de control a la norepinefrina y a la histamina inyectadas por vía endovenosa, y la droga en examen se administra endovenosamente a 4,0 mg/kg:

10.

15.

20.

Ilustraciones de los resultados obtenidos, por ejemplo, con la 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que tiene una DL_{50} de 223 mg/kg p.o. y de 46 mg/kg i.v. en los ratones al cabo de 72 horas, se exponen en la

25.

Tabla I que sigue.



TABLA I

| | <u>Perro nº 1</u> | | | <u>Perro nº 2</u> | | |
|-----|---|--|------------------------------|---|--|------------------------------|
| 5. | <u>Predosis media, presión de la sangre en mm de Hg</u> | <u>Cambio en la presión de la sangre en mm de Hg</u> | <u>Duración (en minutos)</u> | <u>Predosis media de presión de perfusión</u> | <u>Cambio en la presión de perfusión</u> | <u>Duración (en minutos)</u> |
| 10. | Norepinefrina | + 80 | 3.0 | 100 | + 40 | 2.0 |
| | Histamina | - 40 | 1.0 | 125 | - 70 | 2.0 |
| | 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | - 60 | 5.0 | 125 | - 85 | 5.0 |
| 15. | 15 min. | - 15 | --- | 70 | - 55 | --- |
| | 30 min. | - 15 | --- | 70 | - 55 | --- |
| | 60 min. | - 15 | --- | 70 | - 55 | --- |
| 20. | | | | | | |

Para el uso como agentes hipotensores, los nuevos compuestos de la fórmula I se formulan, utilizando materiales coadyuvantes farmacuticos inertes convencionales, en formas de dosificación aptas para administración oral o parenteral. Tales formas de dosificación incluyen las

25.



- pastillas, las suspensiones, las soluciones, etc. Además, los compuestos de este invento pueden incorporarse en cápsulas apropiadas, duras o blandas, y administrarse en forma de tales. La identidad de los materiales coadyuvantes inertes que se usan para formular estos compuestos en formas de dosificación oral y parenteral resultará de evidencia inmediata para los expertos en la materia. Estos materiales coadyuvantes, de naturaleza inorgánica u orgánica, incluyen, por ejemplo, el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilonglicoles, etc. Además pueden incorporarse a dichas formulaciones, si se desea, preservadores, estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, etc.
- 5.
- 10.
- 15.

- La cantidad de medicamento activo que se halla en cualquiera de las formas de dosificación mencionadas antes es variable. Se prefiere, sin embargo, formar cápsulas o pastillas que contengan de unos 10 mg a unos 50 mg de la base de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal respectiva de adición de ácido, medicinalmente aceptable. Para la administración parenteral, se prefiere formar una solución que contenga de 1 mg/cc aproximadamente a 10 mg/cc aproximadamente de la base de la fórmula I o una cantidad equivalente de una sal respectiva.
- 20.
- 25.



- La frecuencia con que ha de administrarse a un animal de sangre caliente cualquiera de estas formas de dosificación variará según la cantidad de medicamento activo presente en ella y según las necesidades y requerimientos del animal de sangre caliente, según diagnostique el facultativo. En circunstancias ordinarias, sin embargo, pueden administrarse diariamente hasta 250 mg/kg aproximadamente del compuesto en varias dosis orales. Debe entenderse, no obstante, que las dosis que aquí se indican sirven únicamente de ejemplos y no deben limitar en ninguna extensión el ámbito o la práctica de este invento.
- 5.
- 10.

- Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento más detalladamente. En ellos, todas las partes se entienden en peso y todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados a menos que se advierta otra cosa.
- 15.



EJEMPLO 1

- Se hidrogena sobre óxido platino una solución de 2,87 g de yoduro de 8-hidroxi-2-metilisoquinolinio en
5. 200 cc de etanol, a la temperatura ambiente y con presión de 50 p.s.i. Se filtra para separar el catalizador y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo se vuelve en 100 cc de metanol y se trató con 516,5 mg de metilato sódico en metanol. Luego se evapora el disolvente bajo presión
 10. reducida y se extree con cloruro de metileno hirviente el residuo sólido. Evaporando el extracto hasta sequedad, se obtienen 1,6 g de 8-hidroxi-2-metil-1,2,3,4,-tetrahydroisoquinolina, de punto de fusión 170-173, 5º.

- El material de partida utilizado en el proceso anterior puede obtenerse a partir de 8-hidroxiisoquinolina, compuesto conocido, procediendo así:
- 15.

- Se agita a temperatura de reflujo por 8 horas una solución de 3,63 g de 8-hidroxiisoquinolina y 4 cc de yoduro de metilo en 50 cc de etanol, se la enfría y se la filtra.
20. Después de recristalización en etanol/acetato de etilo, se obtiene yoduro de 8-hidroxi-2-metilisoquinolinio, con punto de fusión de 220-221º.



EJEMPLO 2

- Se disuelven en 150 cc de benceno 689 mg de 8-hidroxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y, después de añadir 764 mg de cloruro de feniltrimetilamonio y 4,45 cc de hidróxido sódico l-n, se calienta la solución a temperatura de reflujo por 8 horas, mientras se recogen en un colector de Dean-Stark el agua formada durante la reacción. Luego se enfría la mezcla reaccional, se la lava con hidróxido sódico diluido y luego con agua y, después de añadir agua a la fase orgánica, se agita enérgicamente la mezcla bifásica resultante y se la ajusta a pH 6,0 con ácido clorhídrico l-n. Se alcaliniza intensamente la capa acuosa con hidroxido sódico l-n, se la extrae con cloruro de metileno, se lava con agua la capa orgánica, se seca ésta con sulfato sódico y se la evapora hasta sequedad, lo que da 503 mg de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina líquida. Se disuelve este material en 25 cc de metanol, se acidifica intensamente la solución con cloruro de hidrógeno etanólico y se la evapora hasta sequedad. Recristalizando el residuo en metanol/éter se obtienen 310 mg del clorhidrato de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, de punto de fusión 215-216°.



EJEMPLO 3.

- Se hidrogena sobre óxido de platino una solución que contiene 2 g de yoduro de 8-metoxi-2-metilisoquinolinio en etanol, a la temperatura ambiente y con presión de 3,5 kg cm². Se filtra para separar el catalizador y, evaporando el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida, se obtienen 1,88 g del yodhidrato. Se disuelve este material en 25 cc de hidróxido sódico 1-n, se extrae la solución con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato sódico y se la evapora bajo presión reducida, lo que da 1,09 g de aceite. Una solución etanólica de este material se trata con cloruro de hidrógeno en etanol y luego se evapora hasta sequedad. Cristalizando el residuo en etanol/éter, se obtienen 1,13 g de clorhidrato blanco y cristalino de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 215-216°.

- El material de partida utilizado en este proceso puede obtenerse a partir de 8-hidroxiisoquinolina procediendo así:

- Se trata con 754,6 mg de metóxido sódico en metanol una solución que contiene 2,0 g de 8-hidroxiisoquinolina en metanol. Se evapora la solución hasta sequedad, se disuelve el residuo en 50 cc de etanol y luego se añaden 3,5 cc de yoduro de metilo recién destilado. La solución



resultante se agita a la temperatura de reflujo por 16 horas. Filtrando la mezcla reaccional, se obtienen 3,39 g de material bruto que, cristalizado en metanol/éter, da 2,97 g de yoduro de 8-metoxi-2-metilisoquinolinio, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 231-232°.

EJEMPLO 4

Se hidrogena con catalizador de óxido de platino una solución de 26,8 g de clorhidrato de 8-metoxiisoquinolina en 600 de etanol, a la temperatura ambiente y con 3,5 kg cm². de presión. Se filtra para separar el catalizador y se evapora el filtrado hasta sequedad. Cristalizando el residuo sólido en metanol/éter, se obtienen 17,5 g de clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 260,5-263°.

El material de partida utilizado en el proceso anterior puede obtenerse así:

A una solución de 29 g de 8-hidroxiisoquinolina y 11,35 g de metilato sódico en 175 cc de metanol, se añaden 36,1 g de cloruro de feniltrimetilamonio. Luego se agita la mezcla por una hora, se la filtra para eliminar la sal precipitada y se la evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo oleoso en 150 cc de dimetilformamida, se calienta la solución en reflujo por 2 horas, se la enfría y luego se la



- evapora. El residuo se disuelve en 250 cc de cloruro de metileno y se extrae con solución 1-n de hidróxido sódico. Se extrae la capa acuosa con cloruro de metileno, se lava la capa orgánica con agua, se la seca con sulfato sódico, se la
5. trata con carbón y se la evapora hasta sequedad, con lo que se obtienen 43,2 g de un aceite oscuro. De este material se elimina la dimetilanilina por destilación a 58-89°C/17-18 mm y se filtra el residuo de la destilación en una columna que contiene 10 g de alúmina. Se eluye la columna con
10. éter y, después de la evaporación del eluato, se obtienen 25,8 g de un líquido de color castaño claro. La cristalización en éter/pentano da 20,6 g de 8-metoxiisoquinolina pura, de punto de fusión 48-51°.

La sal clorhidrato correspondiente se prepara así:

15. Se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico una solución de 21,86 g de 8-metoxiisoquinoline en 125 cc de metanol y, evaporando hasta sequedad, se obtienen 26,8 g de la sal clorhidrato de la 8-metoxiisoquinolina, en forma de un sólido amarillento, de punto de fusión
20. 170-170,5°.

EJEMPLO 5

- A una solución etérea concentrada de yoduro de
25. metil-magnesio (preparada a partir de 6,52 g de magnesio y



- 16,7 cc de yoduro de metilo) se añaden en pequeñas porciones 8,12 g de yoduro de 8-metoxi-2-metil-3,4-dihidroisoquinolinio. Se somete la mezcla a reflujo por 1,1/2 horas, se le enfría, se la descompone con una solución acuosa saturada de sulfato sódico y luego se la diluye con 200 cc de agua. La mezcla acuosa se extrae con éter, y la fase etérea se lava con agua, se seca con sulfato sódico, se trata con carbón, se filtra y se evapora, con lo cual se obtienen 3,82 g de 8-metoxi-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Una solución de 5,35 mg de este material en 25 cc de etanol se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico y se evapora hasta sequedad. El residuo, cristalizado en cloruro de metileno/éter, da 529 mg de clorhidrato de 8-metoxi-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 159,5-161,5°.

El material de partida utilizado en este proceso puede obtenerse así:

- Se neutraliza con 756,5 mg de metilato sódico en metanol una solución de 2,8 g de clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en 100 cc de metanol, y después de la evaporación del disolvente, se extrae el residuo con éter. La eliminación del disolvente da 2,23 g de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, que se disuelven en 75 cc de metanol, y se agita esta solución durante 2 horas y a la temperatura ambiente con 6,12 cc de una solución de



- hipocloruro sódico al 16,6%. Después de añadir 6,92 g. de pellas de hidróxido sódico, se somete la mezcla reaccional a reflujo por 2 horas y luego se la evapora hasta sequedad. Se mezcla el residuo con agua, se le extrae con cloruro de metileno, se lava la capa orgánica con agua, se la seca con sulfato sódico, se la trata con carbón y se la evapora hasta sequedad. El residuo líquido se disuelve en éter, se trata con hielo seco, se filtra y luego se evapora con lo cual se obtienen 2,1 g de 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina en forma de un aceite.
- 5.
- 10.

La sal clorhidrato de esta base puede prepararse así:

- Se trata con carbón una solución de 3,77 mg de 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina en 25 cc de metanol y se la acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico. La eliminación del disolvente da 461 mg de clorhidrato bruto, que, cristalizado en metanol/benceno y luego en cloruro de metileno/éter, proporciona 238 mg de clorhidrato de 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina, en forma de cristales de color amarillo pálido y punto de fusión 175-175,5°.
- 15.
- 20.

- Se agita con 15 cc de yoduro de metilo una solución de 8,0 g de 8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina en 250 cc de benceno, a la temperatura ambiente y por 65 horas. Luego se temple la mezcla reaccional, se recoge por filtración el sólido formado y se le cristaliza en metanol/éter, lo que da 12,4 g de yoduro cristalino y amarillo de 8-metoxi-2-
- 25.



-metil-3,4-dihidroisoquinolinio, con punto de fusión de 182-182,5°.

EJEMPLO 6

5. Una solución de 3,3 g de yoduro de 8-etoxi-2-etilisoquinolinio en 60 cc de isopropanol acuoso al 50% se agita durante la adición gradual de 1,3 g de borohidruro sódico (en un período de 10 minutos). Luego se agita la
10. mezcla por 3 horas y a continuación se la evapora bajo presión reducida. El residuo se suspende en hidróxido sódico 1-n y se extrae la suspensión con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora, lo que da 824 mg de 8-etoxi-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.
15. Una solución etérea de esta base se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico y luego se evapora. El residuo, cristalizado en metanol/éter, da 780 mg del clorhidrato blanco y cristalino de 8-etoxi-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 206,5-207°.
20. El material de partida utilizado en este proceso puede obtenerse así.
Se mezcla una solución de 4,0 g de 8-hidroxiisoquinolina en 100 cc de etanol con 1,635 g de metilato sódico, se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo y se
25. la trata con 10 cc de yoduro de etilo. Luego se la agita a



- temperatura de reflujo por 16 horas, se la concentra hasta unos 50 cc y se la enfría. La filtración de la mezcla reaccional da 5,42 g de un material sólido de color amarillo, que, cristalizado en metanol/éter, proporciona 3,84 g de yoduro de 8-etoxi-2-etilisoquinolinio, de punto de fusión 175-210°.
- 5.

EJEMPLO 7

- Una solución de 5,11 g de yoduro de 2-etil-8-metoxi-isoquinolinio en 100 cc de isopropanol acuoso al 50% se agita durante la adición gradual de 2,31 g de borohidruro sódico (en un período de 10 minutos). Al cabo de 4 horas de agitación a la temperatura ambiente, se evapora la mezcla bajo presión reducida, se trata el residuo con 50 cc de agua^y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca con sulfato sódico y se la evapora, con lo que se obtienen 3,1 g de 2-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina líquida, bruta. Una solución de este material en etanol se acidifica con cloruro de hidrógeno etanólico y se evapora, con lo que se obtienen 3,37 g de un sólido que, cristalizado en metanol/éter, da 2,39 g del clorhidrato de 2-etil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, de punto de fusión 195-195,5°.
- 10.
- 15.
- 20.



El material de partida utilizado en este proceso puede obtenerse así:

- Se calienta por 8 horas a temperatura de reflujo una solución de 4,0 g de 8-metoxiisoquinolina y 6,0 cc de yoduro de etilo en 50 cc de etanol y luego se la enfría. La separación del precipitado por filtración da 6,3 g de un polvo amarillo, de punto de fusión 205-208°, el cual, cristalizado en metanol/éter, proporciona 5,6 g de yoduro de 2-etil-8-metoxi-isoquinolinio, cristalino, de color amarillo brillante y con punto de fusión de 209-209,5°.

EJEMPLO 8

Formulación para cápsulas

| | <u>Por cápsula</u> |
|--|--------------------|
| Clorhidrato de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina | 25 mg |
| 15. Lactosa | 158 mg |
| Almidón de maíz | 37 mg |
| Talco | <u>5 mg</u> |
| | Peso total 225 mg |

Procedimiento

20. Se mezclan 25 partes de clorhidrato de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 158 partes de lactosa y 37 partes de almidón de maíz, en una mezcladora apropiada. Luego se homogeneiza la mezcla pasándola por



- una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con las cuchillas adelante. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se añaden 5 partes de talco y se combina a fondo. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.
- 5.

EJEMPLO 9

Formulación para cápsulas

| | <u>Por cápsula</u> |
|--|--------------------|
| Clorhidrato de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina | 50 mg |
| 10. Lactosa | 125 mg |
| Almidón de maiz | 30 mg |
| Talco | <u>5 mg</u> |
| Peso total | 210 mg |

Procedimiento

15. Se mezclan 50 partes de clorhidrato de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 125 partes de lactosa y 30 partes de almidón de maiz, en una mezcladora apropiada. Se homogeneiza todavía la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick con cuchillas adelante.
20. Se devuelve a la mezcladora el polvo homogeneizado, se le añaden 5 partes de talco y se combina a fondo. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.



EJEMPLO 10

Formulación para pastillas

| | <u>Por pastilla</u> |
|---|---------------------|
| 5. Clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina | 10,0 mg |
| Lactosa | 113,5 mg |
| Almidón de maiz | 70,5 mg |
| Almidón de maiz pregelatinizado | 8,0 mg |
| Estearato cálcico | <u>3,0 mg</u> |
| 10. Peso total | 205,0 mg |

Procedimiento:

- Se mezclan 10 partes de clorhidrato de 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina con 113,5 partes de lactosa, 70,5 partes de almidón de maiz y 8 partes de almidón de maiz pregelatinizado, en una mezcladora de tamaño apropiado. Se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick provista de cuchillas adelante. Luego se devuelve la mezcla a la mezcladora y se la humedece con agua hasta formar una pasta espesa. Se pasa la masa húmeda por un tamiz y los gránulos húmedos se secan en bandejas forradas de papel. Se devuelven a la mezcladora los gránulos secados, se añaden tres partes de estearato cálcico y se mezcla bien. Luego se comprimen los gránulos en pastillas de 200 mg de peso.



EJEMPLO 11

Formulación parenteral

Cada ampolla de 1 cc contiene:

| | <u>Por. cc.</u> |
|--|--|
| 5. 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | 1,02 mg (2 ^o de exco- so) |
| Metilparaben | 1,8 mg |
| Propilparaben | 0,2 mg |
| Agua para inyección c.s. hasta | 1 cc, |

Procedimiento (para 10,000 cc):

10. En un vaso limpio o un recipiente forrado de vidrio se calientan a 90^o 8000 cc de agua para inyección y luego se enfrían hasta 50-60^o. A continuación se añaden 18 gramos de metilparaben y 2 gramos de propilparaben y se disuelve por agitación. Se deja enfriar la solución
15. hasta la temperatura ambiente y, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 10,20 gramos de 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y se agita hasta disolución completa. Luego se agrega agua para inyección suficiente para completar un volumen total de 10,000 cc. Se filtra esta solución en
20. un filtro de candelilla Selas, se envasa en ampollas de tamaño apropiado, se gasifica con nitrógeno y se cierran las ampollas, que luego se mantienen en la autoclave por 30 minutos.

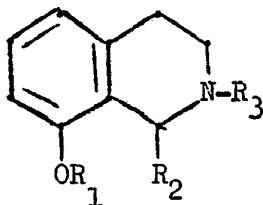


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicación con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 664.269, del 30.8.67.

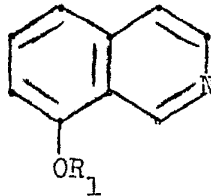
- 5: 1. Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahidroisoquinolina, de la fórmula general

10.



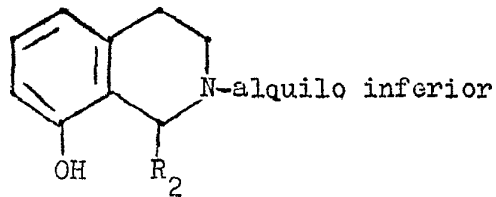
I

15. donde R_1 es alquilo inferior, mientras que R_2 y R_3 son hidrógeno o alquilo inferior, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por reducirse un compuesto de la fórmula general



VII

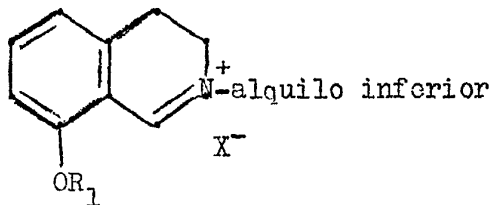
5. o una sal amónica cuaternaria respectiva; o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



V

10.

o un compuesto de la fórmula general



XIIIa

15.



con un agente de alquilación inferior; o por disociarse, de una 8-(OR₁)-1(R₂)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que lleve un grupo protector en la posición 2, este grupo protector y, si se desea, convertirse una base resultante en una sal de adición de ácido.

5.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los reactivos se eligen de manera que produzcan compuestos de la fórmula I en los que R₂ sea hidrógeno, o sus sales de adición de ácido.

10.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1 o 2, caracterizado en que los reactivos se eligen de manera que se produzca 8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o sales de adición de ácido respectivas.

15.

4. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por hidrogenarse catalíticamente un haluro de 8-hidroxi-2-metil-isoquinolinio.

20.

5. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por hacerse reaccionar con un agente metilante la 8-hidroxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.



= 33 =

6. Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahidroisoquinolina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 33 hojas foliadas y escritas a máquina en una sola cara.

Madrid, a 29 de Agosto 1968

p.a.

JAI ME ISERN

P. P.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ