

333129

30 E



SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C 07

CLASE C

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, Japón

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE UN COMPUESTO DE TETRAHIDROISOQUINO

LEINA"

Prioridad: Patente japonesa n.º 43-5889 del 31-1-1.968



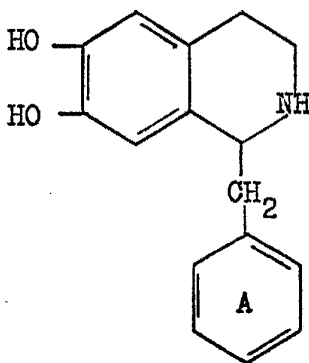
1

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina 1-sustituída y a las sales de adición con ácido de la misma.

5

Los compuestos de tetrahydroisoquinoleina se representan por la fórmula:

10



15

donde el Anillo A representa fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo.

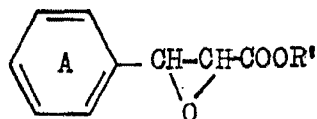
20

Recientemente se ha encontrado que los anteriores compuestos de tetrahydroisoquinoleina (I) son útiles como agente broncodilatador o cardiotónico (The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 17, nº 2, Junio 1967, págs. 143-164). Como se indica en este artículo, la 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina, la 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina y la 1-(3,5-dimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleina presentan excelentes efectos preventivos y depresores del paroxismo del asma y las acciones cardiotónicas de estos compuestos son también características por su larga duración. También se han descrito dos caminos para la síntesis de los compuestos de tetrahydroisoquinoleina (I) en el artículo anterior (Tetrahedron, Suppl. 8, Parte 1, págs. 129-134), uno de los cuales consiste en ha-

30

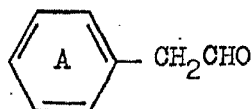


1 cer reaccionar 3,4-dihidroxifenetilamina con un compuesto
5 glicídico representado por la fórmula:



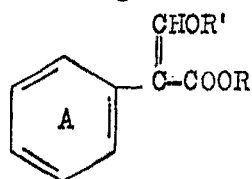
5 (R' representa un radical alquilo o un metal alcalino y
el Anillo A tiene el significado dado anteriormente) y el
otro comprende la reacción de 3,4-dihidroxifenetilamina con
el aldehído representado por la fórmula:

10

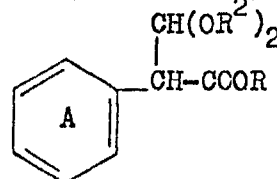


(el Anillo A tiene el significado indicado anteriormente).
No obstante, como resultado de nuestras nuevas investiga-
15 ciones, hemos hallado un nuevo procedimiento para la prepa-
ración de los compuestos de tetrahidroisoquinoleina (I).

De acuerdo con el presente invento, los compuestos
de tetrahidroisoquinoleina (I) pueden ser preparados por
reacción de 3,4-dihidroxifenetilamina con el compuesto re-
20 presentado por las siguientes fórmulas (II) o (III):



(II)



(III)

25 donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
inferior o un grupo acilo alifático inferior; R² represen-
ta un grupo alquilo inferior, R representa un átomo de hi-
drógeno o un grupo alquilo y el Anillo A tiene el signifi-
cado dado anteriormente.

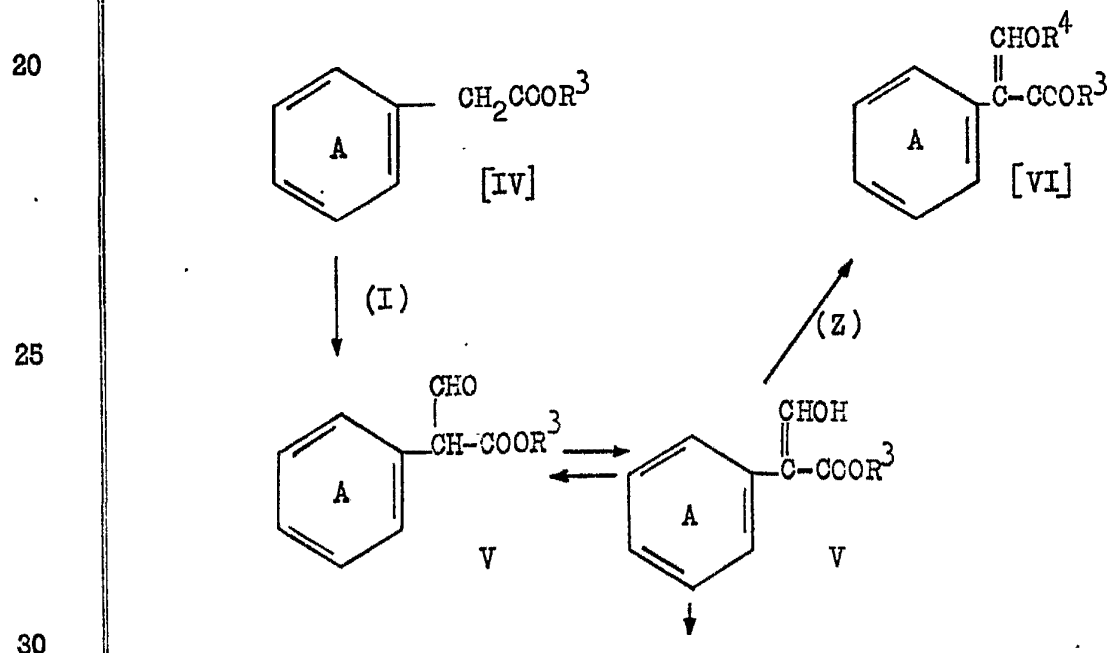
30

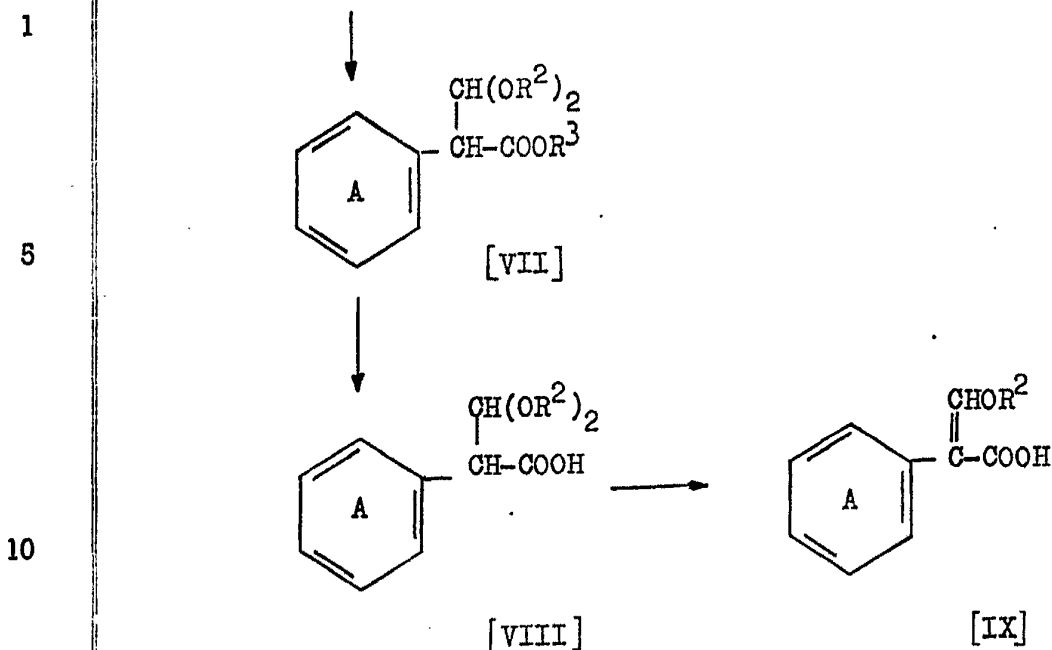
La reacción de condensación puede llevarse a cabo



1 mezclando 3,4-dihidroxifenetilamina y el compuesto (II) o
(III) y calentando la mezcla en condiciones ácidas. El pH
de reacción puede ser ajustado con un ácido corriente como
5 clorhídrico, acético, etc. Como disolvente de la reacción
puede utilizarse el agua o un disolvente orgánico misci-
ble con el agua como metanol, etanol, propanol o sus mez-
clas. Así, se preparan la 1-bencil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleina, 1-(4-metoxibencil)-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, 1-(3,4-dimetoxibencil)-
10 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina, 1-(3,5-dime-
toxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina,
1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro
isoquinoleina o sus sales de adición con ácido, tal como
el hidrocloreuro.

15 Los compuestos de partida (II) y (III) del presente
invento, la mayor parte de los cuales son también productos
nuevos, pueden ser preparados respectivamente por el proce-
dimiento ilustrado por la siguiente ecuación:





15 donde R^3 representa un grupo alquilo, R^4 representa un grupo acilo alifático inferior, el Anillo A y R^2 tienen el significado dado anteriormente. Es decir:

(1) El compuesto α -formilfenilacetato de alquilo (V) puede ser preparado sometiendo a formilación el compuesto fenilacetato de alquilo (IV). La reacción de formilación puede efectuarse tratando el compuesto (IV) con ácido fórmico o formiato de alquilo (v.g. formiato de metilo, formiato de etilo), en presencia de un hidruro de metal alcalino o un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente a la temperatura ambiente. Como disolvente de la reacción puede emplearse un disolvente corriente como el éter.

(2) El compuesto α -acil(alifático inferior)oximetilfenilacetato de alquilo (VI) puede ser preparado sometiendo a acilación el compuesto (V). La reacción de acilación puede efectuarse tratando el compuesto (V) con un agente acilante

30



1 convencional (v.g. anhídrido de acilo alifático inferior o
haluro de acilo alifático inferior). Cuando se utiliza como
agente acilante un anhídrido de acilo alifático inferior,
la reacción puede llevarse a cabo preferiblemente a la tempe-
5 ratura ambiente o enfriando con hielo, en presencia de una
pequeña cantidad de ácido sulfúrico como catalizador. Cuan-
do se emplea un haluro de acilo alifático inferior como
agente de acilación, la reacción puede llevarse a cabo pre-
feriblemente en presencia de un aceptor de ácido, como pi-
10 ridina o carbonato sódico.

(3) El compuesto α -(dialcoximetil)fenilacetato de
alquilo (VII) puede ser preparado sometiendo a acetaliza-
ción el compuesto (V). La reacción de acetalización puede
ser efectuada tratando el compuesto (V) con un alcohol in-
15 ferior (v.g. metanol, etanol, propanol), en presencia de
ácido mineral (v.g. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico),
con calefacción.

(4) El compuesto ácido α -(dialcoximetil)fenilacéti-
co (VIII) puede ser preparado sometiendo el compuesto (VII)
20 a hidrólisis. La hidrólisis se realiza preferiblemente de-
jando el compuesto (VII) en reposo a la temperatura ambien-
te, en presencia de hidróxido de metal alcalino (v.g. hi-
dróxido sódico).

(5) El compuesto ácido α -(dialcoximetil)fenilacéti-
co (VIII) así preparado puede ser tratado, en caso neces-
25 rio, con haluro de tionilo para convertirlo en el compues-
to ácido α -alcoximetilen-fenilacético (IX). La reacción
puede llevarse a cabo preferiblemente a la temperatura am-
biente.

30 Como resulta evidente de las descripciones anterioro-



1 res, los compuestos (V) - (IX) así preparados pueden ser utilizados individualmente como uno de los compuestos de partida del presente invento.

EJEMPLO 1

5 Se agregan 0,58 g de hidruro sódico a 25 ml de éter absoluto y mientras se agita fuertemente la mezcla se añade gota a gota una solución conteniendo 5,08 g de 3,4,5-tri-
10 metoxifenilacetato de etilo y 1,63 g de formiato de etilo a 25-30°C. Después de agitar durante 2 horas más a la misma temperatura, la mezcla se extrae con agua enfriando con
15 agua de hielo. Se acidula la capa acuosa con ácido clorhídrico al 10 % mientras se enfría y después se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después con agua y se seca.
20 La solución se evapora para eliminar el éter. Los cristales casi incoloros así obtenidos se recristalizan en una mezcla de benceno y éter de petróleo, con lo que se obtienen 3,3 g de α -formil-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo. Mediante otra recristalización del compuesto en el mismo
25 disolvente se obtienen unas agujas incoloras que funden a 92,4-94°C.

Análisis para $C_{14}H_{18}O_6$:

Calculado: C, 59,56; H, 6,43;

Encontrado: C, 59,58; H, 6,33

EJEMPLO 2

25 Se disuelven 11,2 g de α -formil-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo en 56 ml de una solución al 5 % de ácido clorhídrico en etanol. La solución se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a 0°C, la solución
30 se alcaliniza con solución acuosa al 30 % de hidróxido potásico



1 sico y los cristales que precipitan se separan por filtra-
ción. El filtrado se concentra a presión reducida manteni-
do la temperatura por debajo de 40°C y después se extraen
con éter. La capa etérea se lava con agua y se seca. A con-
5 tinuación se evapora la solución para eliminar el éter. El
residuo así obtenido se destila a presión reducida dando
10,8 g de α -(dietoxietil)-3,4,5-trimetoxifenilacetato de
etilo que hierve a 145-150°C/0,1 mm de Hg. Aceite incoloro;
 $n_{D}^{25,5} = 1,5012$.

10 EJEMPLOS 3-4

Los siguientes compuestos se preparan en la misma
forma que en el Ejemplo 2.

(3) α -(Dietoximetil)-4-metoxifenilacetato de etilo:

P.e. 155-160°C/2 mm de Hg

15 Aceite incoloro

$n_{D}^{25} = 1,520$

(4) α -(Dietoximetil)-3,4-dimetoxifenilacetato de etilo:

P.e. 174-178°C/2 mm de Hg

20 $n_{D}^{25,5} = 1,4977$

EJEMPLO 5

Se disuelven 8,9 g de α -(dietoximetil)-3,4,5-trimeto-
xifenilacetato de etilo en 50 ml de etanol y a la solución
se agregan 10 ml de solución acuosa al 30 % de hidróxido
25 sódico. La solución se deja permanecer durante dos días con
agitación. Después se evapora la solución para separar el
disolvente. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad
de agua y la solución se extrae con éter para separar las
sustancias insolubles en agua. La capa acuosa se ajusta a
30 pH 3 con ácido clorhídrico al 10 % con refrigeración, segui



1 do de extracción con éter. La capa etérea se lava con agua,
se seca y se evapora para eliminar el éter. El residuo cris-
5 talino así obtenido se recrystaliza en una mezcla de bence-
no y éter de petróleo, con lo que se obtienen 5,0 g de áci-
do α -(dietoximetil)-3,4,5-trimetoxifenilacético. Cristales
incolores. Mediante otra recrystalización del compuesto en
el mismo disolvente se obtienen unas agujas incolores que
funden a 106-107°C.

10 Análisis para $C_{16}H_{24}O_7$:
Calculado: C, 58,52; H, 7,37
Encontrado: C, 58,78; H, 7,33

EJEMPLOS 6-7

Los siguientes compuestos se preparan en la forma
descrita en el Ejemplo 5:

15 (6) Acido α -(dietoximetil)-4-metoxifenilacético:
P.f. 103-105°C (recrystalizado en una mezcla de
benceno y éter de petróleo)

Agujas finas incolores
Análisis para $C_{14}H_{20}O_5$:
20 Calculado: C, 62,67; H, 7,51
Encontrado: C, 62,80; H, 7,31

(7) Acido α -(dietoximetil)-3,4-dimetoxifenilacético:
P.f. 85,5-87°C (recrystalizado en una mezcla de
benceno y éter de petróleo)

25 Agujas finas incolores
Análisis para $C_{15}H_{22}O_6$:
Calculado: C, 60,31; H, 7,41
Encontrado: C, 60,31; H, 7,50

EJEMPLO 8

30 Se disuelven 14,9 g de ácido α -(dietoximetil)-3,4,5-



1 trimetoxifenilacético en 75 ml de cloroformo y se añaden a
la solución 5,43 g de cloruro de tionilo. Se deja la solu-
ción en reposo durante 19 horas a la temperatura ambiente.
Después de separar el disolvente, el residuo se disuelve en
5 una pequeña cantidad de cloroformo. Se extrae la solución
con otra solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa
acuosa se enfría a una temperatura inferior a 0°C y se ajusta
a pH 3 con ácido clorhídrico al 10 %, seguido de extrac-
ción con cloroformo. El extracto en cloroformo se lava con
10 agua, se seca y se evapora para eliminar el cloroformo. El
residuo así obtenido se cristaliza en una mezcla de benceno
y éter de petróleo dando 3,43 g de ácido α -etoximetilen-3,4,
5-trimetoxifenilacético. Después de recrystalizar en éter
se obtienen unos prismas incoloros del compuesto que fun-
den a 146-148°C.

Análisis para $C_{14}H_{18}O_6$:

Calculado: C, 59,56; H, 6,43

Encontrado: C, 59,27; H, 6,25

EJEMPLOS 9-10

20 Los siguientes compuestos se preparan en la forma
descrita en el Ejemplo 8:

(9) Acido α -etoximetilen-4-metoxifenilacético:

P.f. 111-113°C (recristalizado en una mezcla de
benceno y éter de petróleo)

25 Análisis para $C_{12}H_{14}O_4$:

Calculado: C, 64,85; H, 6,35

Encontrado: C, 64,90; H, 6,40

(10) Acido α -etoximetilen-3,4-dimetoxifenilacético:

P.f. 136-137°C (recristalizado en una mezcla de
benceno y éter de petróleo)

30



1

Agujas finas incoloras

Análisis para $C_{13}H_{16}O_5$:

Calculado: C, 61,89; H, 6,39

Encontrado: C, 62,00; H, 6,38

5

EJEMPLO 11

Se suspenden 5,0 g de α -formil-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo en 50 ml de anhídrido acético. Se enfría la solución con agua de hielo y se agregan a la misma 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado, con agitación. Después de agitar durante 1 hora a $5-13^{\circ}C$, la solución se vierte sobre agua de hielo para descomponer el exceso de anhídrido acético y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el éter. El residuo así obtenido se destila para dar 2,21 g de α -acetoximetilfenil-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo que hierve a $195-200^{\circ}C$ (temperatura del baño)/0,05 mm de Hg. Aceite viscoso de color amarillento pálido.

10

15

EJEMPLO 12

Se mezclan 7,6 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 12,4 g de α -formil-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo, 100 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico al 10 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 25 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida. Después de añadir una pequeña cantidad de acetona al residuo, la solución en acetona se frota para que cristalice hidrocioruro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína. Después de recrystalizar en ácido clorhídrico al 2 %, se obtienen 2,9 g del compuesto que se descompone a $224,5-226^{\circ}C$. Prismas finos incoloros.

20

25

30

Análisis para $C_{19}H_{23}O_5 \cdot N \cdot HCl$



1 Calculado: C, 59,76; H, 6,34; N, 3,67; Cl, 9,23
 Encontrado: C, 59,72; H, 6,33; N, 3,96; Cl, 9,20

EJEMPLO 13

5 Se mezclan 2,09 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-
 fenetilamina, 3,4 g de ácido α -etoximetilen-3,4,5-trimetoxi-
 fenilacético, 3,4 g de metanol, 21 ml de agua, 20 ml de áci-
 do clorhídrico al 10 % y 3 ml de anhídrido acético y la mez-
 cla se calienta a reflujo durante 54 horas. La solución
 reaccionante se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1
10 con lo que se obtienen 1,23 g de hidrocloreuro de 1-(3,4,5-
 trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
 leina. Cuando el compuesto se mezcla con los cristales obte-
 nidos en el Ejemplo 12 y se somete a la determinación del
 punto de fusión de mezcla, no se observa depresión del pun-
15 to de fusión.

EJEMPLO 14

 Se mezclan 1,17 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxi-
 fenetilamina, 2,21 g de α -acetoximetilen-3,4,5-trimetoxife-
 nilacetato de etilo, 30 ml de metanol y 30 ml de agua. Des-
20 pués de ajustar el pH a 2,2 con ácido clorhídrico al 10 %,
 la solución se calienta a reflujo durante 71 horas. La solu-
 ción reaccionante se trata en la forma descrita en el Ejem-
 plo 12, con lo que se obtienen 0,56 g de hidrocloreuro de
25 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
 isoquinoleina. Cuando el compuesto se mezcla con los cris-
 tales obtenidos en el Ejemplo 12 y se somete a la determina-
 ción del punto de fusión de mezcla, no se observa depresión
 del punto de fusión.

EJEMPLOS 15-17

30 Los siguientes compuestos se preparan en la forma



1
5
10
15
20
25
30

descrita en los Ejemplos 12-14 o en el Ejemplo 19:

(15) Hidrocloruro de 1-bencil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina:

P.f. 245-256°C (desc.) (recristalizado en una mezcla de metanol y éter)

Prismas finos incoloros

Rendimiento: 56,7 % (de acuerdo con el Ejemplo 19)

Análisis para $C_{16}H_{17}O_2N \cdot HCl$:

Calculado : C, 65,86; H, 6,22; N, 4,80; Cl, 12,15

Encontrado: C, 65,90; H, 5,98; N, 5,06; Cl, 12,17

(16) Hidrocloruro de 1-(4-metoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina:

P.f. 218,5-220°C (desc.) (recristalizado en una mezcla de metanol, acetona y éter)

Agujas finas incoloras

Rendimiento: 62,8 % (según el Ejemplo 13)

Análisis para $C_{17}H_{19}O_3N \cdot HCl$:

Calculado : C, 63,43; H, 6,27; N, 4,35; Cl, 11,02

Encontrado.: C, 63,54; H, 6,24; N, 4,38; Cl, 11,30

(17) Hidrocloruro de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dihidroxi 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina:

P.f. 275°C (desc.) (recristalizado en ácido clorhídrico al 1 %.

Prismas finos incoloros

Rendimiento: 76,1 % (según el Ejemplo 13)

Análisis para $C_{18}H_{21}O_4N \cdot HCl$:

Calculado : C, 61,55; H, 6,31; N, 3,99; Cl, 10,09

Encontrado: C, 61,91; H, 6,15; N, 4,08; Cl, 10,22



1969

1

EJEMPLO 18

5

10

Se mezclan 3,84 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina, 7,48 g de α -(dietoximetil)-3,4,5-trimetoxifenilacetato de etilo, 60 ml de metanol y 40 ml de ácido clorhídrico al 10 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 91 horas. La solución reaccionante se trata de la misma forma que en el Ejemplo 12, con lo que se obtienen 1,93 g de hidrocioruro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. Cuando el compuesto se mezcla con los cristales obtenidos en el Ejemplo 12 y se somete a la determinación del punto de fusión de mezcla, no se observa depresión del punto de fusión.

EJEMPLO 19

15

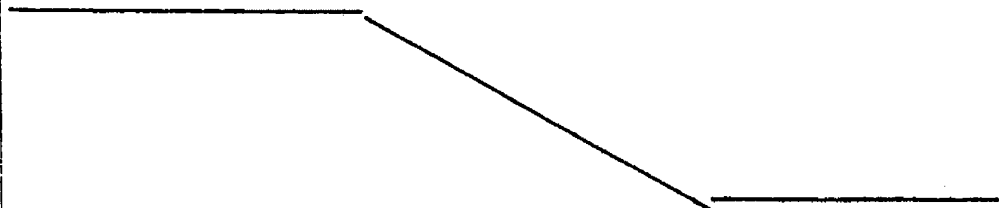
20

Se mezclan 6,34 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxi-fenetilamina, 12,1 g de ácido α -(dietoximetil)-3,4,5-trimetoxifenilacético, 80 ml de metanol y 60 ml de ácido clorhídrico al 10 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 70 horas. La solución reaccionante se trata en la forma descrita en el Ejemplo 12, con lo que se obtienen 2,9 g de hidrocioruro de 1-(3,4,5-trimetoxibencil)-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleina. Cuando el compuesto se mezcla con los cristales obtenidos en el Ejemplo 12 y se somete a la determinación del punto de fusión de mezcla, no se observa depresión del punto de fusión.

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

30



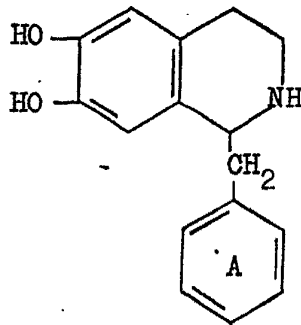


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinoleina representado por la fórmula:

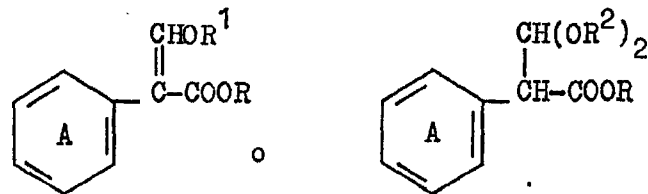
5



10

donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar 3,4-dihidroxi-fenetilamina con un compuesto representado por la fórmula:

15



20

donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo acilo alifático inferior; R² representa un grupo alquilo inferior, R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente.

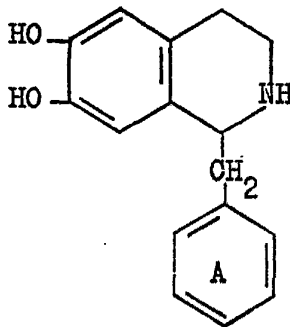
25

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinoleina representado por la fórmula:

30



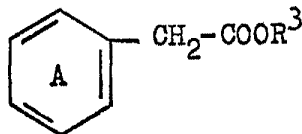
1



5

donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

10

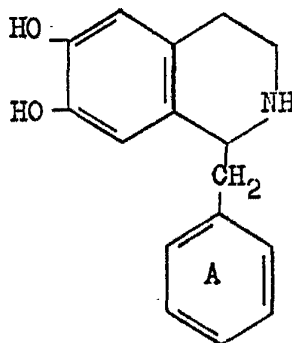


15

donde R³ representa un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente, con ácido fórmico o formiato de alquilo y hacer reaccionar el α -formil-derivado resultante con 3,4-dihidroxifenetilamina.

20

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahydroisoquinoleina representado por la fórmula:



25

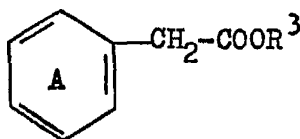
donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

30



1969

1



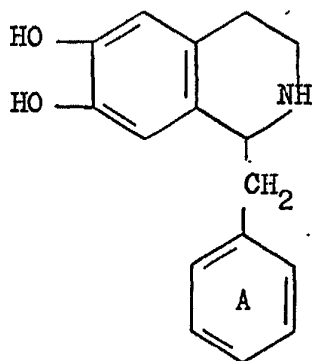
5

donde R³ representa un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente, con ácido fórmico o formiato de alquilo, tratar el α -formil-derivado resultante con un agente de acilación convencional y hacer reaccionar el α -acil(alifático inferior)oximetilfenilacetato de alquilo resultante con 3,4-dihidroxifenetilamina.

10

4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinoleína representado por la fórmula:

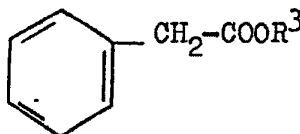
15



20

donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

25



30

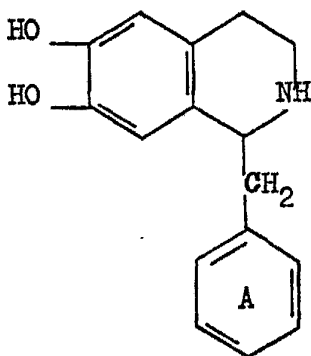
donde R³ representa un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente, con ácido fórmico o formiato de alquilo, tratar el α -formil-derivado resultante con un alcohol inferior en presencia de ácido y hacer reaccionar el α -(dialcoximetil)fenilacetato de alquilo resultante



1 con 3,4-dihidroxifenetilamina.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinoleina representado por la fórmula:

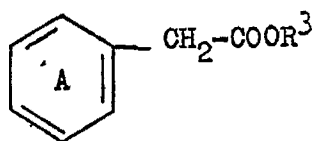
5



10

donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:

15



20

donde R³ representa un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente, con ácido fórmico o formiato de alquilo, tratar el α -formil-derivado resultante con un alcohol inferior en presencia de ácido, hidrolizar el producto resultante y hacer reaccionar el compuesto de ácido α -(dialcoximetil)fenilacético resultante con 3,4-dihidroxifenetilamina.

25

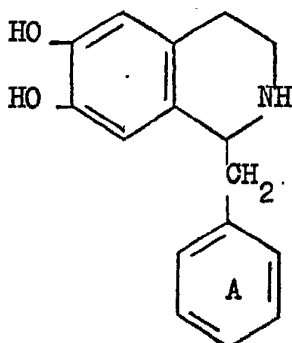
6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de tetrahidroisoquinoleina representado por la fórmula:

30

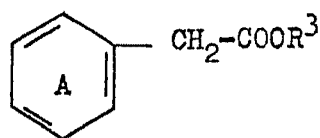


1969

1
5
10
15
20
25
30

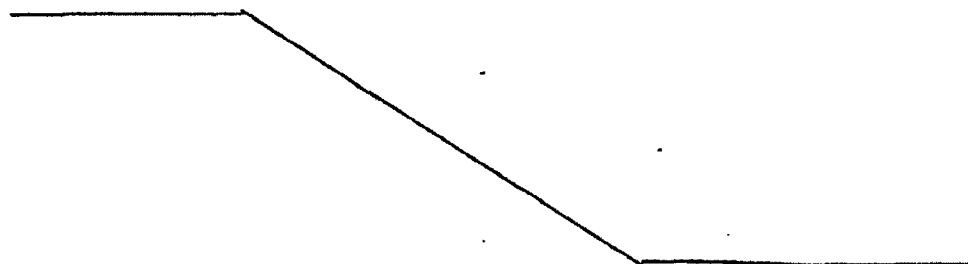


donde el Anillo A representa un grupo fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo o trimetoxifenilo, cuyo procedimiento consiste en tratar un compuesto de fórmula:



donde R³ representa un grupo alquilo y el Anillo A tiene el significado dado anteriormente, con ácido fórmico o formiato de alquilo, tratar el α-formil-derivado resultante con un alcohol inferior en presencia de ácido, hidrolizar el producto resultante, tratar el producto resultante con haluro de tionilo y hacer reaccionar el compuesto de ácido α-alcoximetilenfenilacético resultante con 3,4-dihidroxifenetilamina.

7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE TETRAHIDROISOQUINOLEINA".





1969

1

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

5

Madrid, 30 de enero de 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30