

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C-07 A'61  
SUBCLASE D K



374622 374622

PATENTE DE INTRODUCCION

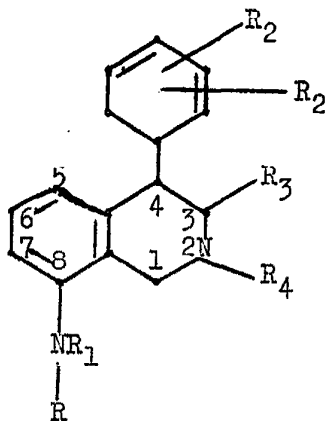
a favor de

FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT vormals Meister Lucius & Brüning, de nacionalidad alemana, residente en Frankfurt/Main (Republica Federal Alemana) por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TETRAHIDRO-ISOQUINOLEINAS"

-----  
Memoria descriptiva

La presente invención concierne a la obtención de nuevas tetrahidro-isoquinoleínas de la fórmula general (I)



(I)

**POOR  
QUALITY**



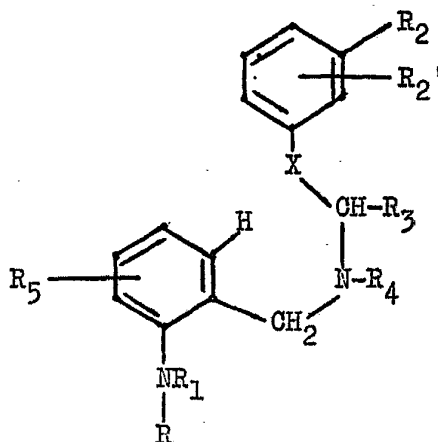
1970

374622

10 (donde representan R hidrógeno o un grupo alquilo, R<sub>1</sub> hi  
drógeno, un resto acilo alifático de bajo peso molecular,  
eventualmente sin saturar, o un resto acilo aromático, o  
bien un grupo alquilo o aralquilo de bajo peso molecular,  
R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' , que pueden ser idénticos o distintos representan  
15 cada uno hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo hidrox  
o trifluorometilo, un grupo alquilo de bajo peso molecular  
o un grupo alcoxi o aralcoxi de bajo peso molecular, pudien  
do dos restos R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' contiguos formar así un resto alqui  
leno-dioxi, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> , que pueden ser idénticos o distintos,  
representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo o aralqui  
20 lo de bajo peso molecular y R<sub>5</sub> representa un átomo de hidró  
geno o de halógeno o un grupo hidrox, trifluorometilo, ni  
tro, alquilo, alcoxi o aralcoxi de bajo peso molecular),  
así como las sales de estas sustancias.

25 La presente invención comprende también un proce  
dimiento de obtención de las tetrahidro-isoquinoleínas de  
la fórmula (I) especificadas anteriormente, procedimiento  
según el cual:

a) se cicliza un compuesto de la fórmula II



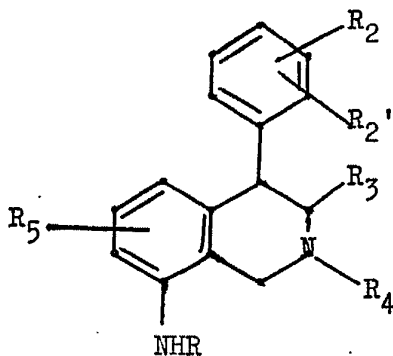
(II)



374622

(donde X representa un grupo  $\text{CH-OH}$  eventualmente esterificado o un grupo  $\text{CH-halógeno}$  y los símbolos R a  $\text{R}_5$  tienen los significados indicados anteriormente) por tratamiento  
40 con un agente de ciclización, o bien:

b) se trata con agentes acilantes un compuesto de la fórmula general III



(III)

45  
50 donde los símbolos R a  $\text{R}_5$  tienen los significados indicados anteriormente, excepto que  $\text{R}_4$  no puede ser hidrógeno, o también:

c) se reduce, mediante hidruros complejos de metales, un compuesto de la fórmula general IV





374622

- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(aminobencil)-1-fenil-2-metilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-etilamino-propanol,
- 80 el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-propilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-isopropilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-butilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-sec.butilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-isobutilamino-propanol,
- 85 el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-terciobutilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-pentilamino-propanol,
- el N-(2-aminobencil)-1-fenil-2-bencilamino-propanol,
- el N-(2-acetilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-propionilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- 90 el N-(2-butirilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-valeroilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-isovaleroilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-benzoilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-metilbenzoilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- 95 el N-(2-acriloilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-dimetilacriloilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol,
- el N-(2-~~o~~-acetoxi-~~o~~-fenil-acetilaminobencil)-1-fenil-2-amino-propanol.

100 pudiendo el grupo amino en la posición 2 del propanol llevar otros restos alquilos o aralquilos, de modo que el radical "-amino-propanol" puede ser también un radical meti-



374622

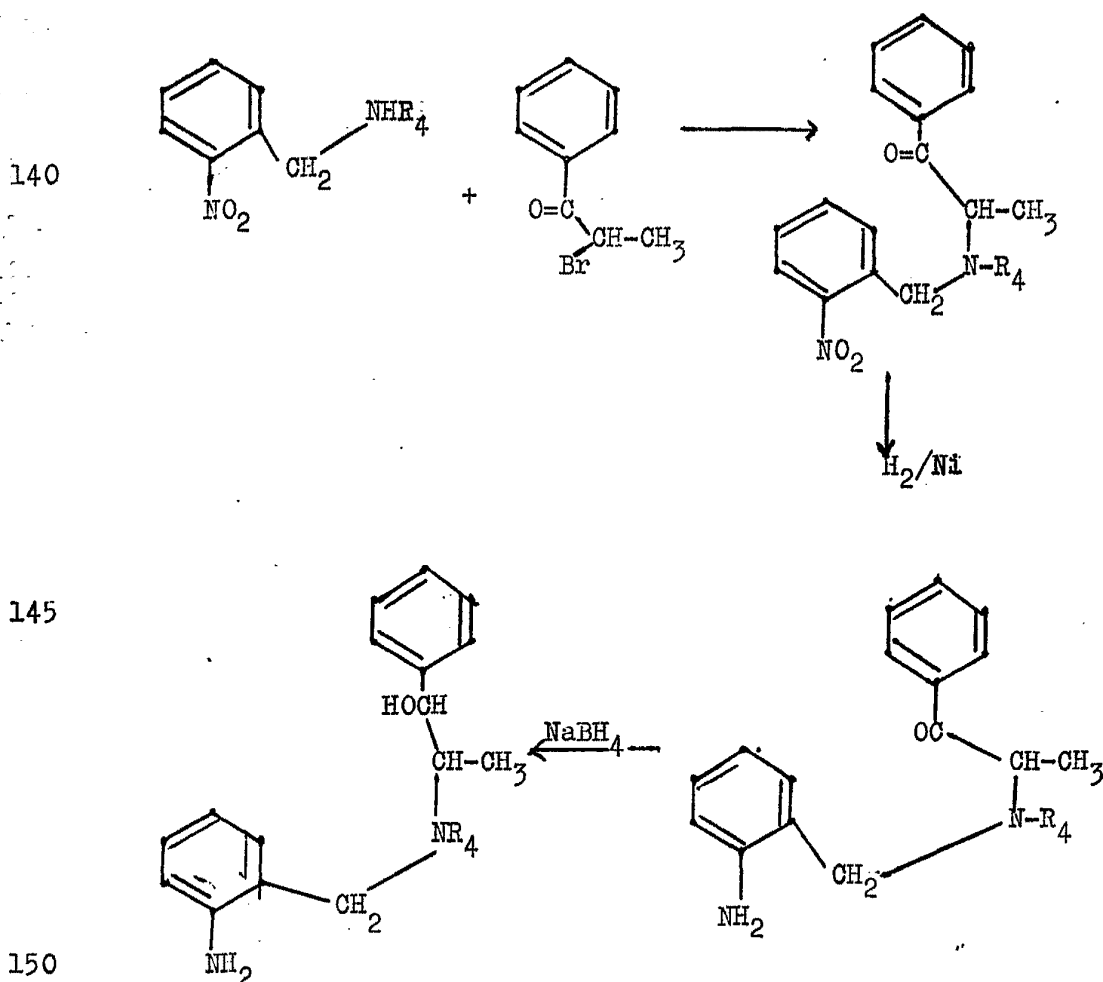
105 lamino-propanol, -etilamino-propanol, -propilamino-propanol,  
isopropilamino-propanol, -butilamino-propanol, -sec.butila  
mino-propanol, isopropilamino-propanol, -butilamino-propanol,  
-sec.butilamino-propanol, -isobutilamino-propanol, -terciobu  
tilamino-propanol, -pentilamino-propanol o -bencilamino-pro  
panol.

110 En los compuestos mencionados anteriormente, el  
grupo "bencilo", en el resto N-(2-aminobencilo), puede tam  
bién estar sustituido por uno de los restos siguientes: 4-  
(o 5-)-clorobencilo, 3-, 4- o 5-hidroxi-bencilo, 5-metilben  
cilo, 4- o 5-etil-bencilo, 4- o 5-propil-bencilo, 4- o 5-bu  
tilbencilo, 5-trifluorometil-bencilo, 5-nitrobencilo o res  
tos similares. El resto "1-fenilo" puede ser también un res  
115 to que lleve sustituyentes en el núcleo fenilo, por ejemplo  
el resto 1-(2-, 3- o 4-cloro-fenilo), 1-(~~β~~4-dicloro-fenilo),  
1-(2-, 3- o 4-metil-, -etil-, -propil-, isopropil-, -butil-,  
isobutil-, -sec.butil-, -terciobutil- o -pentil-fenilo), 2-,  
3- o 4-trifluorometil-fenilo, 2-, 3- o 4-hidroxi-, -metoxi-,  
120 -etoxi-, -propoxi-, -butoxi-, -benciloxi-, o β-feniletoxi-  
fenilo, 3.4- o 2.5-dimetoxi- o -dihidroxi-fenilo, 2.3-, 2.4-  
o 3.4-dimetil-fenilo, 3.4-metilendioxi- o -etilen-dioxi-feni  
lo, 3-cloro-4-hidroxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo o 2-  
metil-4-benciloxi-fenilo. El "propanol" puede estar sustitui  
125 do por etanol, butanol, pentanol, isopentanol, hexanol, 4-  
metil-pentanol, 3.4-dimetil-pentanol, 5-metilhexanol o 3-



fenil-propanol. En lugar de los compuestos hidroxílicos,  
 pueden también utilizarse los ésteres correspondientes,  
 en particular los halogenuros tales como los cloruros, los  
 130 bromuros y los yoduros, los ésteres de ácido sulfúrico o  
 los ésteres de ácidos alquil- o arilsulfónicos.

Las materias iniciales pueden ser preparadas por  
 procedimientos conocidos. Un compuesto inicial ventajoso  
 es, por ejemplo, la N-(2-aminobencil)- $\alpha$ -amino- (o  $\alpha$ -metilami-  
 135 no)-propiofenona o el N-(2-amino-bencil)-1-fenil-2- $\alpha$ -amino-  
 (o 2-metilamino)-propanol-(1), que se obtiene según el es-  
 quema de reacción siguiente (véase el Ejemplo 1):





374622

Las sustancias iniciales de fórmula II, en las que  $R_1$  es un resto acilo, se obtienen por acilación de los compuestos aminados correspondientes.

155 La preparación de los productos objeto de la presente invención comprende la ciclización de un compuesto de fórmula general II, con eliminación de agua, de halogenuro de hidrógeno o de un ácido sulfónico o carboxílico, según la naturaleza de X. La reacción puede efectuarse en presencia o no de un disolvente o diluyente y la temperatura de  
160 la reacción puede variar dentro de amplios límites, según la reactividad del resto X.

Se utilizan con preferencia agentes de condensación ácidos : así, por ejemplo, si  $X = \text{CHOH}$ , se utilizan el ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico o el  
165 trifluoruro de boro; se utilizan, por ejemplo, unos catalizadores de Friedel y Crafts como los mencionados por Houben-Weyl en "Methoden der organischen Chemie", 4ª edición, tomo 4, parte 2ª, págs. 67, 68, 96, 101 o 223. Si se parte de un  
170 compuesto de la fórmula II en la que X representa el grupo  $\text{CHCH}$ , un corto tratamiento con ácido sulfúrico, a temperaturas de aproximadamente 150 o incluso menos, basta ya para efectuar la ciclización deseada.

Los productos según la invención en los cuales  $R_1$  es un resto acilo pueden también ser preparados, según la  
175 invención, por el modo de procedimiento b), tratando con agentes acilantes compuestos de la fórmula III, que pueden

- 9 -  
374622



180 ser obtenidos por el modo de procedimiento a). La acilación  
es efectuada por los procedimientos de acilación corrien-  
tes. Por ejemplo, se opera con halogenuros de ácidos car-  
boxílicos, en particular con cloruros. Como ácidos carbo-  
xílicos convienen, por ejemplo ácidos carboxílicos alifá-  
ticos inferiores, ácidos carboxílicos aromáticos, un núcleo  
fenilo de los cuales puede llevar sustituyentes, o, even-  
tualmente, ácidos carboxílicos aralifáticos eventualmente  
185 sustituidos. Para la acilación, por ejemplo, se utilizan  
los ácidos carboxílicos o sus derivados correspondientes  
a los restos acilos mencionados anteriormente. La acilación  
puede efectuarse en presencia o no de disolventes, siendo  
en general disolventes orgánicos los disolventes utilizados.  
190 Se puede así trabajar en presencia de agentes que ligen  
los halogenuros de hidrógeno, por ejemplo de aminas orgáni-  
cas terciarias como la piridina o la trietilamina, o en  
presencia de álcalis minerales, por ejemplo de los hidróxi-  
dos, carbonatos, etc.... de metales alcalinos o de metales  
195 alcalinotérreos.

La acilación puede también efectuarse de la ma-  
nera corriente con anhídridos de ácidos carboxílicos corres-  
pondientes y se pueden también utilizar anhídridos mixtos  
de dos ácidos carboxílicos distintos o de los anhídridos  
200 internos de ácidos dicarboxílicos. En los compuestos de la  
fórmula III,  $R_4$  tiene que ser un resto alquilo o aralquilo



374622

para impedir la acilación simultánea en el nitrógeno en posición II.

205 Según el modo de procedimiento c), se reducen mediante hidruros complejos de metales unas isoquinolonas de fórmula general IV. Estas isoquinolonas pueden ser preparadas de manera análoga a la descrita en "Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft", tomo 57, pág. 289 (1924) y utilizada para la preparación de ciclos de 5 eslabones correspondientes, pero utilizando en el presente caso, en lugar de los derivados de anilina, los derivados de benzilamina correspondientes.

210

La reducción mediante hidruros complejos de metales, para la cual se utilizan en particular el hidruro de litio y de aluminio, es realizada de la manera corriente en disolventes inertes, por ejemplo éter o tetrahidrofurano. El tratamiento ulterior se hace de la manera corriente para tales reducciones, por descomposición del hidruro complejo de metal y aislamiento del producto de la reacción.

215

Si  $R_1$  o  $R_4$ , o ambos, son restos acilo, es ventajoso utilizar un exceso correspondiente del hidruro complejo de metal para efectuar la reducción de los grupos acilo.

220

Los grupos N- u O-bencílicos eventualmente presentes pueden ser eliminados, de manera conocida, por hidrogenólisis, por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, preferiblemente paladio e hidrógeno. Asimismo, la di-

225



374622

230 sociación de los grupos éter que hay que realizar eventual-  
mente es posible, por ejemplo, por calentamiento con áci-  
dos fuertes, preferiblemente ácido bromhídrico, o con halo-  
genuros de aluminio.

235 Como compuestos básicos, los productos según la  
invención pueden formar sales con ácidos. Con vistas a su  
empléo ulterior como medicamentos, se emplean para la for-  
mación de sales unos ácidos fisiológicamente tolerados. Co-  
mo ácidos minerales convienen, por ejemplo, los ácidos ha-  
lohídricos como, por ejemplo, el ácido clorhídrico y el  
ácido bromhídrico, los ácidos sulfúrico, fosfórico y ami-  
dosulfónico. Como ácidos orgánicos se mencionarán, por ejem-  
plo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, láctico, gli-  
cólico, glucónico, maleico, succínico, tartárico, benzoico,  
240 salicílico, cítrico, acetúrico e hidroxietan-sulfónico.

245 Los productos según la invención constituyen in-  
teresantes medicamentos. Ejercen en particular una acción  
estimulante sobre el sistema nervioso central y una acción  
timoléptica.

250 La acción estimulante sobre el sistema nervioso  
central ha sido probada por mediciones de la motilidad de  
animales no tratados previamente (método de L. Ther, Dtsch..  
Apoth. Ztg. 1953, pág. 292) o por reversión de la depresión  
provocada en el ratón por la tetrabenacina. Este efecto ha  
sido obtenido, por ejemplo, con 10 mg/kg de clorhidrato de



374622

1,2,3,4-tetrahidro-2,3-dimetile4-fenil-8-amino-isoquinolei  
na, administrado por vía subcutánea, mientras que el aumen  
to de la motilidad puede ser descubierto, incluso después  
255 de la administración por vía intravenosa de 2 mg/kg sola-  
mente del mismo compuesto. La actividad timoléptica se ma-  
nifiesta en el antagonismo contra la catatonía y la ptosis  
del párpado superior del ratón provocadas por la reserpina,  
o por la supresión de la catatonía por la tetrabenacina. Ad-  
260 ministrados por vía subcutánea, 5 mg/kg del compuestos men-  
cionado anteriormente hacen desaparecen la ptosis y supri-  
men la catatonía provocada por la tetrabenacina [métodos  
análogos a los descritos por : R. Domenjoz y W. Theobald,  
Arch. int. Pharmacodyn., 120, 450 (1959); F. Sulser, J. Watts  
y B.B. Brodie, Fed. Proc. 19, 268 (1960); Ann. N.Y. Acad. Sci.  
265 96. 96, 279 (1962)].

Los productos según la invención pueden ser admi-  
nistrados tal como están o en forma de sus sales correspon-  
dientes, eventualmente en mezcla con los vehículos y exci-  
270 pientes corrientes en farmacia; se administran por vía pa-  
renteral o por vía oral. En el caso de la administración  
por vía oral, se prefieren comprimidos o grageas que contie-  
nen los presentes productos como substancia activa y los ve-  
hículos y excipientes corrientes, como la lactosa, el almi-  
275 dón, el tragacanto y el estearato de magnesio.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin.

374622



limitar de modo alguno su alcance.

Ejemploll

280 a) Se introduce gota a gota, a 10-15<sup>o</sup> C., en 125 ml  
de ácido sulfúrico, una solución de 20 g de N-(2-amino-ben-  
cil)-1-(3.4-dimetil-fenil)-2-metil-amino-propanol-(1) (pun-  
to de fusión 99-101<sup>o</sup> C., preparado por reacción de la  $\alpha$ -bro-  
mo-3.4-dimetil-propiofenona con la (2-nitro-bencil)-metil-  
285 amina en alcohol, luego hidrogenación del grupo nitro me-  
diante níquel sobre tierra de infusorios, a la temperatura  
ambiente, y reducción del grupo CO mediante hidruro de so-  
dio y de boro) en 100 ml de cloruro de metileno. Después de  
un corto reposo, se vierte la mezcla de la reacción sobre  
hielo y se alcaliniza mediante una solución de hidróxido de  
290 sodio. Por extracción con éter, se obtienen 18,4 g de 1.2.3.  
4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-(3.4-dimetil-fenil)-8- amino-iso-  
quinoleína que, con el equivalente de ácido clorhídrico, da  
un clorhidrato que funde a 266-268 <sup>o</sup> C.

295 b) Análogamente, partiendo de la  $\alpha$ -bromo-acetofenona y  
de la (2-nitro-bencil)-metilamina, se obtiene el N-(2-amino-  
bencil)-1-fenil-2-metilamino-etanol-(1), obtenido en estado  
bruto en forma de aceite y que es transformado tal cual, de  
la manera descrita anteriormente, en 1.2.3.4-tetrahidro-2-  
metil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína; punto de fusión del ma-  
300 leato 199-201<sup>o</sup> C. (recristalizado en etanol).

c) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-3.4-dimetil-buti



374622

rofenona y de (2-nitro-bencil)-metilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-3-etil-2-metil-4-(3.4-dimetil-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo clorhidrato funde a 242-244°C. (recristalizado en agua).

305

d) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -fenil-3.4-dimetil-propiofenona y de (2-nitro-bencil)-metilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-3-bencil-2-metil-4-(3.4-dimetil-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo clorhidrato funde a 175-180°C., previa cristalización en una mezcla de etanol y de éter y digestión con agua.

310

e) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-acetofenona y de (2-nitrobencil)-etilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína, cuyo maleato funde a 191-193°C.

315

f) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-3.4-dimetil-propiofenona y de (2-nitro-bencil)-etilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-3-metil-4-(3.4-dimetil-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo maleato funde a 175-177°C. (recristalizado en una mezcla de etanol y de éter).

320

g) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-3.4-dimetil-acetofenona y de (2-nitro-bencil)-etilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-4-(3.4-dimetil-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo maleato funde a 202-204°C. (recristalizado en etanol).

325

h) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-acetofenona y de

374622



(2-nitrobencil)-isopropil-amina, se obtiene el maleato de 1.2.3.4-tetrahidro-2-isopropil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína, que funde a 194-196 $\pm$  C. (recristalizado en etanol).

330 i) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -4-dicloro-acetofenona y de (2-nitro-bencil)-metilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2-metil-4-(p-cloro-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo maleato funde a 209.211 $\pm$  C. (con descomposición), previa cristalización en etanol.

335 j) Análogamente, partiendo de  $\alpha$ -bromo-3-metil-4-cloropropiofenona y de (2-nitro-bencil)-metilamina, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-(3-metil-4-cloro-fenil)-8-amino-isoquinoleína, cuyo diclorhidrato funde a 184-186 $\pm$  C. previa recristalización en etanol.

340 Ejemplo 2

Se hidrogena mediante níquel e hidrógeno, a temperatura ambiente, N-(2-nitro-bencil)- $\alpha$ -metilamino-propiofenona (obtenida partiendo de (2-nitro-bencil)-metilamina y de  $\alpha$ -bromo-propiofenona o de cloruro de 2-nitro-bencilo y de  $\alpha$ -metilamino-propiofenona) para obtener N-(2-amino-bencil)- $\alpha$ -metil-amino-propiofenona, partiendo de la cual, por reducción mediante hidruro de sodio y de boro en metanol, se obtiene el N-(2-amino-bencil)-1-fenil-2-metil-amino-propanol-(1), que funde a 94-96 $\pm$  C. (recristalizado en ciclohexano). Se obtiene el mismo compuesto haciendo reaccionar cloruro de 2-nitro-bencilo con el 1-fenil-2-metilamino-propanol-

345

350

374622



(1) para formar el N-(2-nitro-bencil)-1-fenil-2-metilamino-  
propanol-(1), cuyo clorhidrato funde a 207-209° C., y redu-  
ciendo el grupo nitro mediante níquel de Raney. Se introdu-  
cen 15 g de N-(2-amino-bencil)-1-fenil-2-metilamino-propanol-  
355 (1), a 30-35° C., en 75 ml de ácido sulfúrico. Después de  
30 minutos, se vierte la mezcla de la reacción sobre hie-  
lo y se alcaliniza mediante adición de una lejía de sosa.  
Por extracción con éter, se obtienen 12,9 g de 1.2.3.4-te-  
trahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína, cuyo  
360 clorhidrato es cristalizado en agua y funde a 267-269° C.

Ejemplo 3

a) Se hidrogena a 40° C. una mezcla equimolar de alco-  
hol  $\alpha$ -acetil-bencílico levogiro y de bencilamina mediante  
paladio en metanol. El 1-fenil-2-amino-propanol-(1) así ob-  
365 tenido reacciona con el 2-nitro-benzaldehído en benceno con  
separación de agua, que se elimina con el disolvente por  
destilación. Previa reducción del grupo nitro con níquel  
sobre tierra de infusorios y el doble enlace de azometina  
mediante hidruro de sodio y de boro, se obtiene el N-(2-ami-  
370 no-bencil)-1-fenil-2-amino-propanol-(1) en forma de aceite.

Se hacen reaccionar 22 g de este producto por el  
modo de procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Después de  
verter la mezcla de la reacción en agua de hielo, cristali-  
za el sulfato de la 1.2.3.4-tetrahidro-3-metil-4-fenil-8-  
375 amino-isoquinoleína (20 g); se transforma en base libre que  
funde a 215-217° C. y, por fin, en clorhidrato que funde a



374622

297-302º C. (recristalizado en agua).

380 b) Análogamente, partiendo de 2-nitro-5-cloro-benzal  
dehído y de 1-fenil-2-amino-propanol-(1), se obtiene la 1.2.  
3.4-tetrahidro-3-metil-4-fenil-5-cloro-8-amino-isoquinoleí  
na, que funde a 156-158º C. (recristalizada en una mezcla  
de etanol y de agua).

Ejemplo 4

385 Se introducen, agitando, 15 g de N-(2-amino-bencil)  
-1-fenil-2-metilamino-propanol-(1) (preparado de la manera  
descrita en el Ejemplo 2) en 100 ml de ácido polifosfórico  
y se calienta la mezcla durante 15 minutos a 70-80º C. Pre  
390 vio enfriamiento, se vierte la solución en agua fría, se al  
caliniza mediante adición de una lejía de sosa y se absorbe  
la base en éter. Previa evaporación del extracto etéreo que  
ha sido secado sobre sulfato de sodio, quedan 12,5 g de pro  
ducto de reacción en la forma de aceite. Partiendo de este  
aceite, se obtienen, con ácido clorhídrico, 8,7 g de clor-  
hidrato de la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-ami  
395 no-isoquinoleína, idéntico al producto obtenido según el  
ejemplo 2.

Ejemplo 5

400 Se disuelven 22 g de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dime  
til-4-fenil-8-aminoisoquinoleína en 200 ml de benceno anhi  
dro, luego se añade a 15-20º C., agitando y gota a gota,  
una solución de 6,8 g de cloruro de acetilo en 50 ml de ben

374622



405 ceno anhidro. El magma cristalino que se forma después de una hora de ebullición es separado por oreo, secado y cristalizado en 200 ml de etanol. Se obtienen 13 g de clorhidrato de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-acetamino-isoquinoleína, que funde a 163-165° C.

410 b) Análogamente, partiendo de la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína y de cloruro del ácido  $\beta.\beta$ -dimetil-acrílico, se obtiene el clorhidrato de la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\beta.\beta$ -dimetil-acrilóil-amino)-isoquinoleína que funde a 232-234° C., previa recristalización en una mezcla de etanol y de éter.

415 c) Análogamente, partiendo de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína y de cloruro de benzoílo, se obtiene el clorhidrato de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-benzoíil-amino-isoquinoleína, que funde a 249.251° C. (recristalizado en una mezcla de etanol y de éter).

420 d) Análogamente, partiendo de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína y de cloruro de ácido hexenoico-(2), se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-dimetil-4-fenil-8-( $\Delta^{\alpha}$ -hexenoíilamino)-isoquinoleína, que funde a 97-99° C. (recristalizada en ciclohexano). El oxalato funde a 194-196° C. (recristalizado en etanol).

425 e) Análogamente, partiendo de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína y de cloruro de ácido



374622

430 O-acetil-mandélico, se obtiene el clorhidrato de la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\alpha$ -acetoxi- $\alpha$ -fenil-acetamino)-isoquinoleína, que funde a 250-253 $\pm$  C. (recristalizada en etanol).

435 f) Por saponificación del clorhidrato de la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\alpha$ -acetoxi- $\alpha$ -fenil-acetamino)-isoquinoleína con la cantidad equimolar de una lejía de sosa binormal, se obtiene la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -hidroxi-acetamino)-isoquinoleína, que funde a 183-186 $\pm$  C. (recristalizada en etanol), cuyo clorhidrato funde a 241.243 $\pm$  C. previa recristalización en etanol.

440 g) Se añaden, agitando, 14,3 g de anhídrido succínico a una solución de 36 g de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína en 300 ml de acetona y se hace hervir la mezcla con reflujo durante 2 horas. Se orea y se seca el magma cristalino que se ha formado, previo enfriamiento. La 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-succinamido-isoquinoleína obtenida funde a 197-200 $\pm$  C. y el clorhidrato funde a 195-197 $\pm$  C. (recristalizado en una mezcla de etanol y de éter).

445 Ejemplo 6

450 Se añade gota a gota, agitando y a 15-20 $\pm$  C., una solución de 23,6 g de cloruro de acetilo en 50 ml de benceno anhidro a una solución de 80,7 g de N-(2-amino-bencil)-

374622



455 1-fenil-2-metilamino-propanol-(1) en 300 ml de benceno anhidro. Previa ebullición durante 1 hora, se orea y se evapora el filtrado. A partir de la materia que queda se obtiene, por recristalización en ciclohexano, el N-(2-acetamino-bencil)-1-fenil-2-metilamino-propanol-(1), que funde a 88-90º C.

460 Se hacen reaccionar 10 g de N-(2-acetamino-bencil)-1-fenil-2-metilamino-propanol-(1) de la manera descrita en el Ejemplo 1, con ácido sulfúrico para obtener 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-acetamino-isoquinoleína. Se obtiene la base libre (que funde a 141-143º C) previa recristalización en isopropanol; el clorhidrato funde a 163-165º C. (recristalizado en etanol).

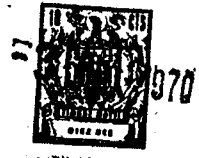
465 Ejemplo 7

470 Se reducen 10 g de 1.2.3.4-tetrahidro-2-metil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína-(3) (punto de fusión 179-181º C., preparada por condensación de la amida del ácido N-metil-N-(2-amino-bencil)-mandélico con ácido sulfúrico) con 1,1 g de hidruro de litio y de aluminio en tetrahidrofurano hirviente. Se transforma la 1.2.3.4-tetrahidro-2-metil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína (4,8 g) en su maleato por reacción con ácido maleico; el maleato funde a 199-201º C.

475 Ejemplo 8

Se hacen hervir con reflujo 4 horas, agitando, 10 g de N-(2-acetamino-bencil)-1-fenil-2-metilamino-propanol

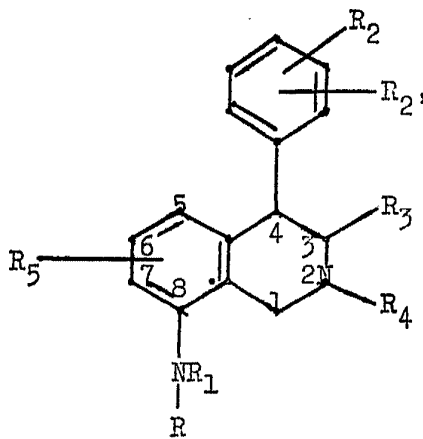
374622



480 (1) con 100 g de eterato de fluoruro de boro. Previo enfriamiento, se vierte la solución en agua helada, se alcaliniza mediante adición de una lejía de sosa y se extrae con éter. Se evapora la solución etérea y se trata el residuo con ácido clorhídrico alcohólico. Se obtienen 3 g de clorhidrato de 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-acetamino-isoquinoleína, que funde a 163-165º C.

REIVINDICACIONES

485 1).- Procedimiento para la obtención de tetrahidro-isoquinoleinas, caracterizado porque corresponde a la fórmula I



495 (donde R indica hidrógeno o un grupo alquilo, R<sub>1</sub> indica hidrógeno, un resto acilo alifático de bajo peso molecular eventualmente sin saturar o un resto acilo aromático, o bien un grupo alquilo o aralquilo de bajo peso molecular, R<sub>2</sub> y

374622



1970

500  $R_2$ , que pueden ser idénticos o distintos, indican cada uno hidrógeno o un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o trifluorometilo, un grupo alquilo de bajo peso molecular o un grupo alcoxi o aralcoxi de bajo peso molecular, dos restos  $R_2$  y  $R_2'$ , contiguos pudiendo así formar un resto alquileno-dioxi,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser idénticos o distintos, indican cada uno hidrógeno o un grupo alquilo o saralquilo de bajo peso molecular y  $R_5$  indica un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo hidroxilo, trifluorometilo, nitro, alquilo, alcoxi o aralcoxi de bajo peso molecular) así como las sales de dichas sustancias, en particular los compuestos siguientes:

la 1.2.3.4-tetrahidro-2,3-dimetil-4-(3.4-dimetilfenil)-8-amino-isoquinoleína;

la 1.2.3.4-tetrahidro-2-metil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína;

515 la 1.2.3.4-tetrahidro-3-etil-2-metil-4-(3.4-dimetilfenil)-8-amino-isoquinoleína;

la 1.2.3.4-tetrahidro-3-bencil-2-metil-4-(3.4-dimetilfenil)-8-amino-isoquinoleínas;

520 la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-4-fenil-8-amino-isoquinoleína;

la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-3-metil-4-(3,4-dimetilfenil)-8-amino-isoquinoleína;

la 1.2.3.4-tetrahidro-2-etil-4-(3.4-dimetilfenil)-

374622



70

8-amino-isoquinoleína;

525            la 1.2.3.4-tetrahidro-2-isopropil-4-fenil-8-amino-  
isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2-metil-4-(p-cloro-fenil)-8-  
amino-isoquinoleína;

530            la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-(3-metil-4-cloro-  
fenil)-8-amino-isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-amino-  
isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-3-metil-4-fenil-8-amino-iso-  
quinoleína;

535            la 1.2.3.4-tetrahidro-3-metil-4-fenil-5-cloro-8-  
amino-isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-aceta-  
mino-isoquinoleína;

540            la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-B-( $\beta$  .  $\beta$ -  
dimetil-acriloil-amino)-isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2,3-dimetil-4-fenil-8-bencil-  
imino-isoquinoleínas;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\Delta^\alpha$ -  
hexenoil-amino)-isoquinoleínas;

545            la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-( $\alpha$  -  
acetoxi- $\alpha$ -fenil-acetamino)-isoquinoleína;

              la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8( $\alpha$  -  
fenil- $\alpha$ -hidroxi-acetamino)-isoquinoleína, y



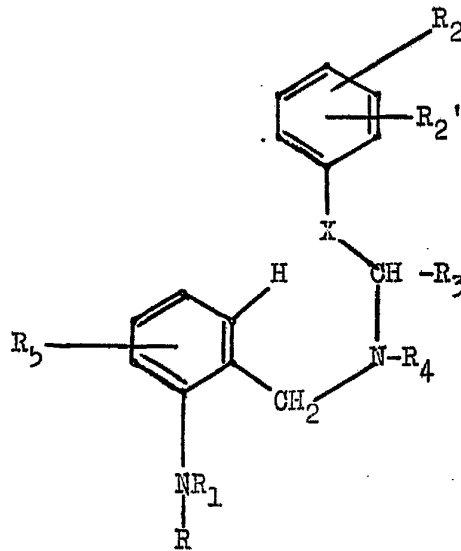
374622

550 la 1.2.3.4-tetrahidro-2.3-dimetil-4-fenil-8-succinamido-isoquinoleína.

2).- Procedimiento de preparación de los productos especificados en las reivindicación 1), caracterizado por:

a) ciclizarse un compuesto de la fórmula II

555



(II)

560

565

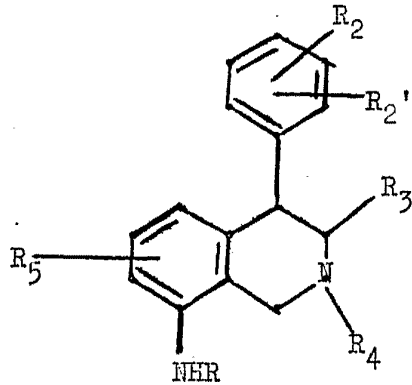
(donde X indica un grupo CH-OH eventualmente esterificado o un grupo CH-halógeno y los símbolos R' a R<sub>5</sub> tienen los significados indicados anteriormente) por tratamiento con un agente de ciclización, o bien

b) se trata con agentes acilantes un compuesto de la fórmula III



374622

570



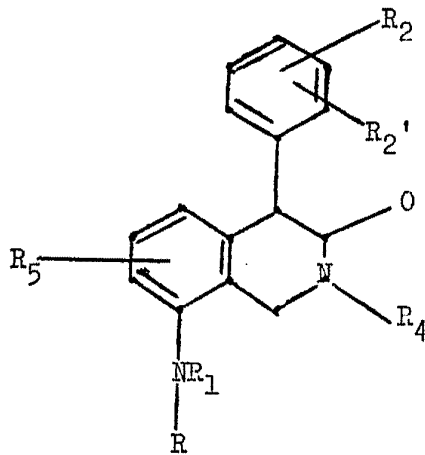
(III)

575

donde los símbolos R a R<sub>5</sub> tienen los significados indicados anteriormente, excepto que R<sub>4</sub> no puede ser hidrógeno, o también

c) se reduce, mediante hidruros complejos de metales, un compuesto de la fórmula general IV

580



(IV)

585



374622

590

595

600

donde los símbolos R a R<sub>5</sub> tienen los significados indicados anteriormente, pudiendo R<sub>4</sub> ser también hidrógeno, eventualmente, tratándose luego con agentes alquilantes los compuestos de la fórmula general I en la cual R<sub>1</sub> y/o R<sub>4</sub> son átomos de hidrógeno, o bien eliminándose de la manera usual los restos bencilo de compuestos de la fórmula general I, en los cuales R<sub>1</sub> y/o R<sub>4</sub> son restos bencilo y/o tratándose los compuestos de la fórmula general I, en los cuales R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub><sup>i</sup>, y/o R<sub>5</sub> son grupos alcoxi o aralcoxi, con agentes que disocian los éteres, y transformando en caso de necesidad las sales eventualmente obtenidas en bases libres, o bien las bases libres obtenidas en sus sales por tratamiento con ácidos fisiológicamente tolerados.

3).- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TETRAHIDRO-ISOQUINOLEINAS"

Esta memoria consta de 26 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 17 de diciembre de 1969