



375787

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

Núm. 375.787

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: TANABE SEIYAKU CO., LTD.

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

OSAKA, JAPON

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE NUEVOS DERIVADOS DE 1,2,3,4-TETRA-

HIDROISOQUINOLEINA".

Prioridad: Patente japonesa n. 44-5491 del 25-1-69



375787

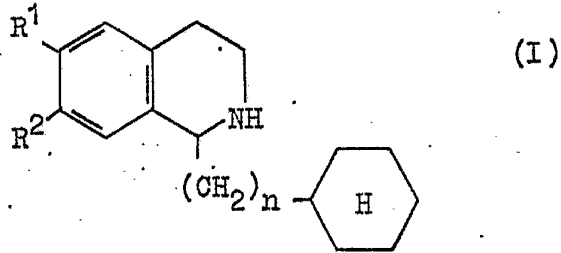
22

1

Este invento se refiere a nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y al procedimiento para su preparación.

5

Los derivados son los compuestos representados por la fórmula:



10

donde uno de los radicales R^1 o R^2 es hidroxilo o un radical alcanciloxi conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono y el otro es un átomo de hidrógeno, n es un número entero comprendido entre 1 y 3 y las sales de adición con ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15

20

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de tetrahidroisoquinoleína antes mencionados y sus sales de adición con ácido son útiles como vasodilatadores periféricos. Por ejemplo, los compuestos de tetrahidroisoquinoleína (I) presentan una acción vasodilatadora potente sobre la arteria carótida común, que es comparable o superior a la del sulfato de 1-(4-hidroxifenil)-1-hidroxi-2-n-butilaminoetano. Especialmente los siguientes compuestos presentan aparentemente una actividad vasodilatadora más intensa en la arteria carótida común del perro (peso corporal 8 a 16 kg) que el compuesto conocido antes citado, cuando se administran intravenosamente a los perros, respectivamente a una dosis de 0,3 mg/kg. Estos compuestos son: 1-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-

25

30

375787

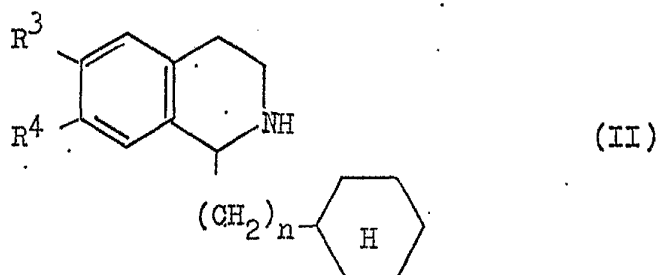


1 noleína (hidrocloruro) y sus ésteres O-acetílico, O-propio-
nílico u O-butirílico, 1-ciclohexilmetil-7-hidroxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro) y sus ésteres O-ace-
tílico, O-propionílico u O-butirílico, 1-(2-ciclohexiletil)-
5 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro),
etc. Además, los compuestos de tetrahidroisoquinoleína (I)
poseen una potente acción vasodilatadora cutánea. Algunos
de ellos, v.g. 1-ciclohexilmetil-7-butiril-oxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro), 1-(2-ciclohexiletil)-
10 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (hidrocloruro) y
1-(3-ciclohexilpropil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-
noleína (hidrocloruro), aumentan la velocidad de paso de
la sangre en el vaso sanguíneo auricular del conejo (peso
corporal 4,0-4,5 kg) alrededor de tres veces más que la
15 papaverina cuando se administran en dicho vaso, respecti-
vamente a una dosis de 5 µg por cada oreja.

Además, la toxicidad de los compuestos de tetra-
hidroisoquinoleína (I) es relativamente baja. Por ejemplo,
cuando se administran intravenosamente a ratones, la toxi-
20 cidad aguda (DL₅₀) de la 1-ciclohexilmetil-6-hidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (fosfato) es de 85 mg/kg.

De acuerdo con el presente invento, los compues-
tos de tetrahidroisoquinoleína (I) pueden ser preparados
sometiendo los compuestos representados por la fórmula:

25

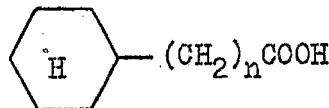


30



1 donde uno de los radicales R^3 o R^4 es alcoxilo y el otro
es un átomo de hidrógeno, n tiene el significado dado an-
teriormente, a desalquilación y, en caso necesario, some-
tiendo la 6- o 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína
5 1-sustituída resultante a acilación selectiva del radical
hidroxilo de la misma.

Los compuestos de partida (II) son fácilmente ob-
tenibles, por ejemplo calentando durante algunas horas en
un baño de aceite una 3- o 4-alcoxifenetilamina con un áci-
do representado por la fórmula:
10



15 donde n tiene el significado dado anteriormente, tratando
la amida resultante con pentóxido de fósforo con calefac-
ción e hidrogenando la 6- o 7-alcoxi-3,4-dihidroisoquino-
leína 1-sustituída resultante con borohidruro sódico.

Como radical alcoxilo representado por R^3 o R^4 ,
20 pueden resultar adecuados los radicales metoxi, etoxi,
propoxi, butoxi u otros radicales alcoxi de 1 a 6 átomos
de carbono.

La reacción de desalquilación del invento puede
efectuarse en la forma habitual. Por ejemplo, la reacción
25 puede efectuarse preferiblemente por hidrólisis ácida, en
la cual los compuestos (II) se tratan con un ácido inorgá-
nico fuerte (v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico). Es
preferible efectuar la reacción calentando en una solución
acuosa que contenga el ácido inorgánico concentrado. Una
30 vez completada la reacción, los productos resultantes, es

375787



1 decir los correspondientes compuestos de 6- o 7-hidroxi-
tetrahydroisoquinoleína, pueden ser precipitados en forma
cristalina de la solución de reacción.

5 La acilación selectiva en el radical hidroxilo
de dicho producto puede efectuarse tratándolo con un ha-
luro de alcanilo de 1 a 6 átomos de carbono (v.g. haluro
de acetilo, haluro de propionilo, haluro de butirilo) en
condiciones ácidas (v.g. en presencia de haluro de hidró-
10 geno). Se prefiere efectuar la reacción a la temperatura
ambiente o con calefacción. Pueden emplearse adecuadamente
como disolventes de la reacción el cloroformo, diclorometano,
dimetilformamida o un ácido graso correspondiente al
haluro de alcanilo utilizado.

15 Los compuestos de tetrahydroisoquinoleína (I) así
obtenidos pueden ser empleados para aplicaciones farmacéu-
ticas en forma de base libre o de sal, que son fácilmente
convertibles unas en otras por métodos convencionales. Son
ejemplos de las sales terapéuticamente aceptables preferi-
das las formadas con ácidos inorgánicos, como los ácidos
20 clorhídrico, bromhídrico, perclórico, nítrico, sulfúrico
o fosfórico o con ácidos orgánicos como los ácidos fórmico,
acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico,
malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, cítrico,
tartárico, ascórbico, hidroximaleico, benzoico, fenilacé-
25 tico, aminobenzoico, metanosulfónico, etanosulfónico, ben-
zosulfónico, p-toluensulfónico, sulfanílico, aspártico o
glutámico. Además, los compuestos de tetrahydroisoquinoleí-
na (I) pueden ser utilizados en forma de preparación far-
macéutica conteniéndolos en combinación o mezcla con un
30 excipiente farmacéutico adecuado para administración ente-

375787



1 ral o parenteral. Los excipientes adecuados son sustan-
cias que no reaccionan con dichos compuestos de tetrahi-
droisoquinoleína (I), por ejemplo gelatina, lactosa, glu-
5 cosa, cloruro sódico, almidón, estearato magnésico, talco,
aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas u otros exci-
pientes medicinales conocidos. Las preparaciones farmacéu-
ticas pueden encontrarse, por ejemplo, en forma sólida co-
mo tabletas, tabletas recubiertas, píldoras o cápsulas o
en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsio-
10 nes. Pueden estar esterilizadas y/o pueden contener auxi-
liares, por ejemplo agentes preservativos, estabilizantes,
humectantes o emulgentes. Además pueden contener otras sus-
tancias terapéuticamente valiosas.

15 Las realizaciones prácticas y actualmente prefe-
ridas del presente invento están mostradas ilustrativamente
en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

20 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla
de 15 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-metoxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 150 ml de ácido bromhí-
drico al 47 % y 0,3 ml de solución acuosa de ácido hipo-
fosforoso. Después de enfriar, los cristales resultantes
se recogen por filtración. Los cristales se disuelven en
300 ml de agua con calefacción. Se agregan a la solución
25 300 ml de ácido clorhídrico al 35 %. Después la mezcla se
deja en reposo y los cristales resultantes se recogen por
filtración. Los cristales se recristalizan en ácido clor-
hídrico al 0,5 % dando 11,9 g de hidrocioruro de 1-ciclo-
hexilmetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
30 251-253°C (desc.). Escamas cristalinas incoloras. Rendi-

375787



1 miento: 81,7 %.

Los cristales se recrystalizan en una mezcla de metanol y éter dando unas agujas finas incoloras que funden a 253-255°C.

5 Análisis para $C_{16}H_{23}ON.HCl$:

Calculado: C, 68,14; H, 8,58; N, 4,97; Cl, 12,57

Encontrado: C, 68,19; H, 8,69; N, 4,85; Cl, 12,77

EJEMPLO 2

10 Se introducen en un frasco sellado 4 g de hidroc-
loruro de 1-ciclohexilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinoleína y 20 ml de ácido clorhídrico al 35 % y se
calienta durante 2 horas en un baño de aceite a 160°C. Des-
15 pués de enfriar, se recogen por filtración 3,6 g de los
cristales resultantes. Los cristales se disuelven en 100 ml
de agua con calefacción. La solución se decolora con car-
bón activo y se filtra. Se agregan al filtrado 20 ml de
ácido clorhídrico al 35 %. Después de dejar en reposo, los
cristales resultantes se recogen por filtración y se secan
20 dando 3,2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-hidro-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 252-254°C. Esca-
mas cristalinas incoloras. Rendimiento: 84,3 %.

Los cristales se recrystalizan en una mezcla de metanol y éter dando unas agujas finas incoloras que funden a 253-255°C.

25 Este producto es identificado con los cristales
obtenidos en el Ejemplo 1 por el método de depresión del
punto de fusión. El espectro infrarrojo de este producto
es también completamente idéntico al de los cristales ob-
tenidos en el Ejemplo 1.

30 La base libre del compuesto se obtiene a partir

375787

22



1 del hidrocioruro por neutralización con carbonato sódico y extracción con cloroformo. P.f. 168-169°C. Prismas incoloros (después de recristalización en isopropanol).

Análisis para $C_{16}H_{23}NO$:

5 Calculado: C, 78,32; H, 9,44; N, 5,71

Encontrado: C, 78,10; H, 9,52; N, 5,72

EJEMPLO 3

10 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 19,7 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 150 ml de ácido bromhídrico al 47 % y 1,0 g de ácido hipofosforoso. Después de enfriar, los cristales resultantes se recogen por filtración. Los cristales se disuelven en 170 ml de agua con calefacción. La solución se decolora con carbón activo y se
15 filtra. Al filtrado se añaden 70 ml de ácido clorhídrico al 35 %. Después de dejar en reposo, los cristales resultantes se recogen por filtración. Los cristales así obtenidos se disuelven en 300 ml de agua con calefacción. Se añaden a la solución 50 ml de ácido clorhídrico al 35 %.
20 Después de enfriar, los cristales resultantes se recogen por filtración dando 14,7 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 250-251°C (desc.). Agujas finas incoloras. Rendimiento: 78,6 %.

25 Análisis para $C_{16}H_{23}ON.HCl$:

Calculado: C, 68,14; H, 8,58; N, 4,97; Cl, 12,57

Encontrado: C, 68,18; H, 8,78; N, 4,95; Cl, 12,20

EJEMPLO 4

30 Se introducen en un frasco sellado 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-



1 isoquinoleína y 13 ml de ácido clorhídrico al 35 % y se
calienta durante 2 horas en un baño de aceite a 160°C.
Después de enfriar, los cristales se recogen por filtra-
ción. Los cristales así obtenidos se disuelven en etanol.
6 La solución se decolora con carbón activo y se filtra. El
filtrado se evapora para eliminar el disolvente. El resi-
duo se recrystaliza en una mezcla de etanol y éter isopro-
pílico dando 17,4 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-
7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 250-251°C
10 (desc.). Prismas incoloros. Rendimiento: 91,3 %.

El producto es identificado con los cristales ob-
tenidos en el Ejemplo 3 por el método de depresión del pun-
to de fusión. El espectro infrarrojo de este producto es
también completamente idéntico al de los cristales obteni-
dos en el Ejemplo 3.

15 La base libre del compuesto se obtiene a partir
del hidrocioruro neutralizando con carbonato sódico y ex-
trayendo con cloroformo. P.f. 170-171°C. Prismas incoloros
(después de recrystalización en isopropanol).

20 Análisis para $C_{16}H_{23}NO$:

Calculado: C, 78,32; H, 9,44; N, 5,71

Encontrado: C, 78,20; H, 9,60; N, 5,67

EJEMPLO 5

25 Se tratan 5,01 g de hidrocioruro de 1-(2-ciclo-
hexiletíl)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la
forma descrita en el Ejemplo 1 para dar 4,67 g de hidroclo-
ruro de 1-(2-ciclohexiletíl)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinoleína, p.f. 250-251°C (desc.). Prismas incoloros
30 (recrystalizados en metanol/éter). Rendimiento: 97,5 %.



375787

1

Análisis para $C_{17}H_{20}ON.HCl$:

Calculado: C, 68,98; H, 8,85; N, 4,73; Cl, 11,98

Encontrado: C, 68,74; H, 9,02; N, 4,77; Cl, 12,37.

EJEMPLO 6

5

Se tratan 5,7 g de hidrocioruro de 1-(2-ciclohexil-
etil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la forma
descrita en el Ejemplo 4 para dar 3,8 g de hidrocioruro de
1-(2-ciclohexiletil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
leína, p.f. 241-242°C (desc.). Agujas incoloras (recrista-
lizadas en etanol/éter). Rendimiento: 70 %.

10

Análisis para $C_{17}H_{20}ON.HCl$:

Calculado: C, 68,98; H, 8,85; N, 4,73; Cl, 11,98

Encontrado: C, 68,83; H, 8,92; N, 4,63; Cl, 12,30

EJEMPLO 7

15

Se tratan 5 g de hidrocioruro de 1-(3-ciclohexil-
propil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la for-
ma descrita en el Ejemplo 1 para dar 4,32 g de hidroclo-
ruro de 1-(3-ciclohexilpropil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinoleína, p.f. 207-208,5°C (desc.). Agujas inco-
loras (recristalizadas en metanol/éter). Rendimiento:
90,4 %.

20

Análisis para $C_{18}H_{27}ON.HCl$:

Calculado: C, 69,76; H, 9,10; N, 4,52; Cl, 11,44

Encontrado: C, 69,50; H, 9,09; N, 4,38; Cl, 11,40

EJEMPLO 8

25

Se tratan 5 g de hidrocioruro de 1-(3-ciclohexilpro-
pil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la forma
descrita en el Ejemplo 4 para dar 2,3 g de hidrocioruro
de 1-(3-ciclohexilpropil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroiso-
quinoleína, p.f. 205-206°C, (desc.). Agujas incoloras, (re-

30



1 cristalizadas en etanol/éter). Rendimiento: 48,1 %.

Análisis para $C_{18}H_{27}ON.HCl$:

Calculado: C, 69,76; H, 9,10; N, 4,52; Cl, 11,44

Encontrado: C, 69,45; H, 9,19; N, 4,58; Cl, 11,68

5

EJEMPLO 9

10

Se agregan 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 7,6 g de cloruro de n-butirilo a una mezcla de 30 ml de cloroformo y 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se refluye moderadamente durante 3 horas, mientras se introduce gradualmente cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Los cristales de los compuestos iniciales se disuelven durante dichas operaciones. La solución de reacción se filtra y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo así obtenido se mezcla con éter y los cristales resultantes se recrystalizan en una mezcla de cloroformo y éter dando 1,30 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-n-butiriloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 176-178°C (desc.). Prismas incoloros. Rendimiento: 52,4 %.

15

20

Análisis para $C_{20}H_{29}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 68,25; H, 8,59; N, 3,98; Cl, 10,07

Encontrado: C, 68,44; H, 8,66; N, 3,91; Cl, 10,08

EJEMPLO 10

25

Se agregan 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a una mezcla de 30 ml de cloroformo y 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco a la temperatura ambiente. Se añaden 7,6 g de cloruro de n-butirilo a la mezcla y ésta se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. Los cristales de los compuestos de par-

30

375787



1 tida se disuelven durante dichas operaciones. La solución
de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9
dando 1,41 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-n-bu-
tiriloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 176-178°C
5 (desc.).

EJEMPLO 11

Se agregan 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilme-
til-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 7,6 de clo-
ruro de n-butirilo a una mezcla de 40 ml de cloroformo y
10 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se refluje moderadamen-
te durante 4 horas mientras se introduce gradualmente clo-
ruro de hidrógeno gaseoso seco. La solución de reacción se
trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dando 1,20 g de
hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-n-butiriloxi-1,2,3,4-
15 tetrahidroisoquinoleína, p.f. 174-177°C (desc.). Prismas
incoloros (recristalizados en etanol/éter). Rendimiento:
48,4 %.

Análisis para $C_{20}H_{29}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 68,25; H, 8,59; N, 3,98; Cl, 10,07

20 Encontrado: C, 67,95; H, 8,63; N, 3,88; Cl, 9,90

EJEMPLO 12

Se agregan 5 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilme-
til-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a 50 ml de
ácido acético. La mezcla se satura con cloruro de hidróge-
no gaseoso seco a la temperatura ambiente. Se agregan
25 11,5 g de cloruro de acetilo a la mezcla y ésta se agita
durante 41 horas a la temperatura ambiente. La solución de
reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dan-
do 2,97 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-acetoxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 203-204°C (desc.).
30

375787



1 .Prismas incoloros (recristalizados en etanol). Rendimiento:
51,8 %.

Análisis para $C_{18}H_{25}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 66,76; H, 8,11; N, 4,32; Cl, 10,95

5 Encontrado: C, 67,02; H, 8,18; N, 4,34; Cl, 11,06

EJEMPLO 13

Se añaden 5 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilme-
til-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a 50 ml de
ácido acético. La mezcla se satura con cloruro de hidróge-
no gaseoso seco, a la temperatura ambiente. Se añaden
10 11,5 g de cloruro de acetilo a la mezcla y ésta se agita
durante 22 horas a la temperatura ambiente. La solución
de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9
dando 3,65 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-aceto-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 202°C (desc.).
15 Rendimiento: 63,8 %.

Análisis para $C_{18}H_{25}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 66,76; H, 8,11; N, 4,32; Cl, 10,95

Encontrado: C, 66,81; H, 8,10; N, 4,23; Cl, 10,57

20 EJEMPLO 14

Se añaden 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilme-
til-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 6,5 g de
cloruro de n-propionilo a una mezcla de 50 ml de cloroformo
y 5 ml de dimetilformamida. La mezcla se refluje moderada-
25 mente durante 4 horas, mientras se introduce gradualmente
cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La solución de reacción
se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dando 1,38 g
de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-6-propioniloxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleína, p.f. 181-182°C. Prismas incoloros
30 (recristalizados en etanol/éter). Rendimiento: 58,0 %.

375787



1

Análisis para $C_{19}H_{27}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 67,53; H, 8,36; N, 4,14; Cl, 10,50

Encontrado: C, 67,35; H, 8,40; N, 4,00; Cl, 10,32

EJEMPLO 15

5

Se añaden 2 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína y 6,5 g de cloruro de propionilo a una mezcla de 50 ml de cloroformo y 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se refluje moderadamente durante 6 horas mientras se introduce gradualmente cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La solución de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dando 1,40 g de hidrocioruro de 1-ciclohexilmetil-7-propioniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 180-181°C (desc.). Agujas incoloras (recristalizadas en etanol/éter). Rendimiento: 58,5 %.

10

15

Análisis para $C_{19}H_{27}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 67,53; H, 8,36; N, 4,14; Cl, 10,50

Encontrado: C, 67,31; H, 8,41; N, 4,08; Cl, 10,61

EJEMPLO 16

20

Se agrega 1 g de hidrocioruro de 1-(2-ciclohexil-etil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a 10 ml de ácido acético. La mezcla se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, a la temperatura ambiente. Se añaden 2,35 g de cloruro de acetilo a la mezcla y ésta se agita durante 22 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dando 0,66 g de hidrocioruro de 1-(2-ciclohexil-etil)-6-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 182,5-184°C (desc.). Rendimiento: 52,6 %.

25

30



375787

1

Análisis para $C_{19}H_{27}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 67,53; H, 8,36; N, 4,14; Cl, 10,50

Encontrado: C, 67,08; H, 8,23; N, 4,11; Cl, 10,92

EJEMPLO 17

5

Se añade 1 g de hidrocloreto de 1-(2-ciclohexil-
etil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a una mez-
cla de 15 ml de cloroformo y 2,5 ml de dimetilformamida.
La mezcla se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso, a la
temperatura ambiente. Se añaden 3,96 g de cloruro de n-butirilo a la mezcla y ésta se agita durante 16 horas a la tem-
peratura ambiente. La solución de reacción se trata en la
forma descrita en el Ejemplo 9 dando 0,43 g de hidrocloreto
de 1-(2-ciclohexiletil)-7-n-butiriloxi-1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinoleína, p.f. 120-123°C. Prismas incoloros (re-
cristalizados en acetona/éter). Rendimiento: 36,7 %.

10

15

Análisis para $C_{21}H_{31}O_2N.HCl$:

Calculado: C, 68,90; H, 8,81; N, 3,83; Cl, 9,69

Encontrado: C, 68,95; H, 8,67; N, 3,91; Cl, 9,32

EJEMPLO 18

20

Se añade 1 g de hidrocloreto de 1-(3-ciclohexilpropil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a una mezcla de 15 ml de cloroformo y 2,5 ml de dimetilformamida. La mezcla se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso, a la temperatura ambiente. Se añaden 4,5 g de cloruro de propionilo a la mezcla y ésta se agita durante 8,5 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9, dando 0,95 g de hidrocloreto de 1-(3-ciclohexilpropil)-6-propioniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 145,5-146,5°C. Prismas incoloros (recristalizados en acetona). Rendimiento: 81,5 %.

25

30

375787



1

Análisis para $C_{21}H_{31}O_2 \cdot 1/4 CHCl_3 \cdot HCl$:

Calculado: C, 64,48; H, 8,21; N, 3,54; Cl, 15,68

Encontrado: C, 64,71; H, 8,16; N, 3,58; Cl, 15,72

EJEMPLO 19

5

Se agrega 1 g de hidrocioruro de 1-(3-ciclohexilpropil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína a 20 ml de ácido acético. La mezcla se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, a la temperatura ambiente. Se añaden 1,53 g de cloruro de acetilo a la mezcla y ésta se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 9 dando 0,87 g de hidrocioruro de 1-(3-ciclohexilpropil)-7-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 156-159°C. Prismas incoloros (recristalizados en acetona). Rendimiento: 76,8 %.

10

15

Análisis para $C_{20}H_{29}O_2N \cdot HCl$:

Calculado: C, 68,25; H, 8,59; N, 3,98; Cl, 10,07

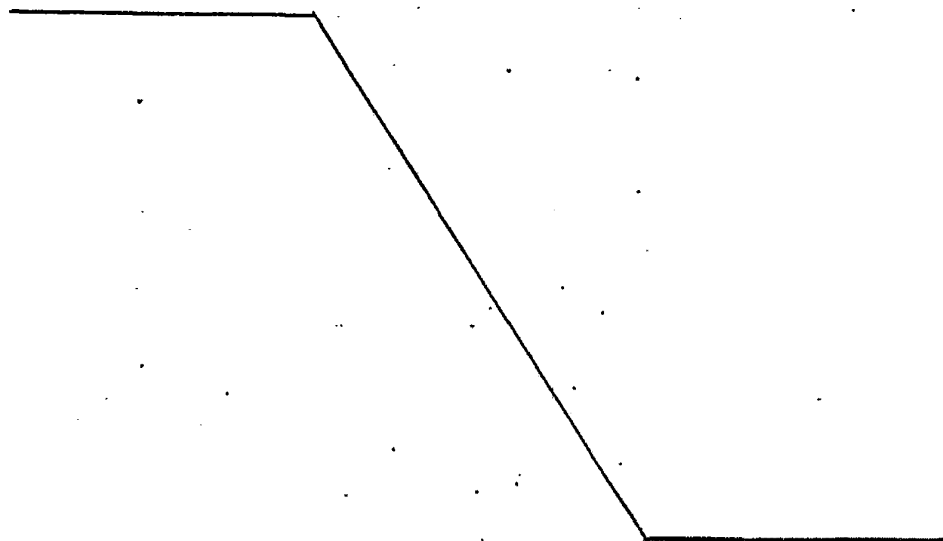
Encontrado: C, 67,98; H, 8,31; N, 3,95; Cl, 10,38

20

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

25

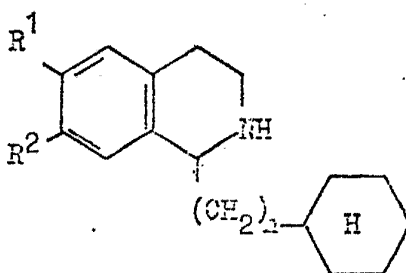
30



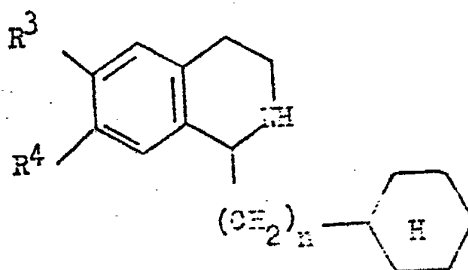
375787 

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína representados por la fórmula:



donde uno de los radicales R^1 o R^2 es hidroxilo o un radical alcanoiloxi conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono y el otro es un átomo de hidrógeno y n es un número entero comprendido entre 1 y 3, cuyo procedimiento consiste en someter a desalquilación el compuesto representado por la fórmula:



donde uno de los radicales R^3 o R^4 es alcoxilo y el otro es un átomo de hidrógeno y n tiene el significado dado anteriormente y, en caso necesario, acilar selectivamente el radical hidroxilo de la 6- o 7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína 1-sustituída resultante con un haluro de alcanoiloxi conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que el compuesto obtenido es hidrohaluro de 1-ciclohexil



1 metil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(2-ciclohexiletíl)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

5 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(3-ciclohexilpropil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

10 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(2-ciclohexiletíl)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

15 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(3-ciclohexilpropil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-6-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

20 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-6-propioniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

25 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-6-butililoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-7-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexil

375787

10 ACO



1 metil-7-propioniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-ciclohexilmetil-7-butililoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

5 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(2-ciclohexiletíl)-6-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

15 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(2-ciclohexiletíl)-6-butililoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

10 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(3-ciclohexilpropil)-6-propioniloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

15 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto obtenido es hidrohalaro de 1-(3-ciclohexilpropil)-7-acetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína.

20 18.- 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 NUEVOS DERIVADOS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINA".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 de enero de 1.970

BERNARDO UNGRIA
P.P.