



Int. Cl.: C07D//A61K

416095

416095

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No 3, Dosho-machi 4-chome, Higashi-ku,
Osaka-shi., Osaka-fu., JAPON.

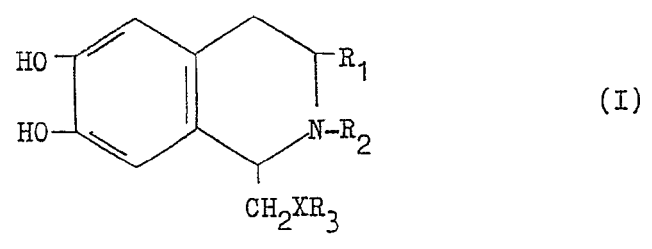
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLEINAS.

Prioridad: Patente japonesa	n.º	61960/1972 del 20.6.72;
" "	"	61961/1972 del 20.6.72;
" "	"	61962/1972 del 20.6.72;
" "	"	61963/1972 del 20.6.72;
" "	"	100210/1972 del 5.10.72 y
" "	"	100211/1972 del 5.10.72



1
5
10
15
20
25
30

Esta invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas que poseen actividad relajante sobre los músculos lisos. Más especialmente, se refiere a procedimientos para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula general:



donde R₁ y R₂ son cada uno de ellos hidrógeno o un grupo alquilo inferior, X es oxígeno o azufre y R₃ es un grupo fenilo conteniendo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, haloalquilo inferior, nitro, amino, amino monosustituído o disustituído, alcoxi inferior, alquilen(inferior)dioxi, ariloxi, aciloxi, aralquiloxi y arilo, donde los grupos arilo, ariloxi o aralquiloxi pueden estar sustituidos con halógeno, nitro o alcoxi inferior, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que el término "alquilo inferior" y "alcoxi inferior", en el sentido utilizado aquí, se refieren a grupos de 1 a 6 átomos de carbono, "alquilen(inferior)dioxi" se refiere a un grupo de 1 a 3 átomos de carbono y "halógeno" representa un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo salvo indicación en contrario.

Un ejemplo adecuado de un grupo alquilo inferior puede ser un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo o hexilo y preferiblemente un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y todavía me-

416095

120



1 jor un grupo alquilo inferior de 1 o 2 átomos de carbono.

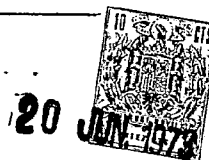
5 Un ejemplo adecuado de un grupo alcoxi inferior puede ser un grupo alcoxi inferior de 1 a 6 átomos de carbono como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi o hexiloxi y preferiblemente un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono y todavía mejor un grupo alcoxi inferior de 1 o 2 átomos de carbono.

10 Un ejemplo adecuado de un grupo haloalquilo inferior puede ser un grupo haloalquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono como clorometilo, fluoretilo, cloropropilo, bromopropilo, yodobutilo, cloropentilo, bromocloroetilo, diclorometilo, dicloroetilo, dibromometilo, dibromoetilo, difluormetilo, dicloropropilo, diclorobutilo, dibromopropilo, difluorpropilo, triclorometilo, tribromometilo, trifluormetilo, tri-
15 cloroetilo o tribromoetilo y preferiblemente un grupo haloalquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y todavía mejor un grupo haloalquilo inferior de 1 o 2 átomos de carbono.

20 Un ejemplo adecuado de un grupo alquilen(inferior)dioxi puede ser un grupo alquilen(inferior)dioxi de 1 a 3 átomos de carbono, como metilendioxi, dimetilmetilendioxi o etilendioxi.

25 Como grupo amino monosustituído o disustituído adecuado podemos citar, por ejemplo, monoalquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino (v.g. metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino o dipropilamino), acilamino (v.g. acetilamino, propionilamino, isopropionilamino, benzoilamino, toluilamino, bencilcarbonilamino, p-clorobenzoilamino, o-nitrobenzoilamino o
30 m-metoxibenzoilamino), arilamino (v.g. fenilamino, o-nitrofe-

416095



1 nilamino, m-nitrofenilamino o p-nitrofenilamino), aralquilami
no (v.g. bencilamino o p-bromobencilamino) y alcanosulfonil-
amino o benzosulfonilamino (v.g. metanosulfonilamino, etano-
5 sulfonilamino, benzosulfonilamino, toluensulfonilamino o p-
metoxibenzosulfonilamino).

Como grupo ariloxi adecuado podemos citar, por ejemplo, fenoxi, toliloxi y xililoxi.

Como grupo aciloxi adecuado podemos citar, por ejemplo, alcanoiloxi (v.g. acetoxi, propioniloxi, isopropio-
10 niloxi o butiriloxi) y aroiloxi (v.g. benzoiloxi, toluiloxi, p-clorobenzoiloxi, nitrobenzoiloxi u o-metiloxibenzoiloxi), ariloxi-(o tio)carboniloxi (v.g. fenoxicarboniloxi o feniltiocarboniloxi) y aralcanoiloxi (v.g. bencilcarboniloxi).

Como grupo aralquiloxi adecuado podemos mencionar, por ejemplo, benciloxi, toluilmetiloxi y xililmetiloxi. Y como grupo arilo adecuado, podemos mencionar, por ejemplo, fenilo, tolilo y xililo.
15

Estas 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen actividad relajante de los músculos lisos, especialmente de los músculos lisos vasculares y lisos viscerales. Por consiguiente, presentan actividades vasodilatadora, inhibidora de las contracciones intestinales e inhibidora de la contracción de la vejiga, no presentan actividad broncodilatadora y son útiles como agentes vasodilatadores, inhibidores de la contracción intestinal e inhibidores de la contracción de la vejiga.
20
25

De acuerdo con esta invención, las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula (I) pueden ser preparadas por varios métodos descritos a continuación.

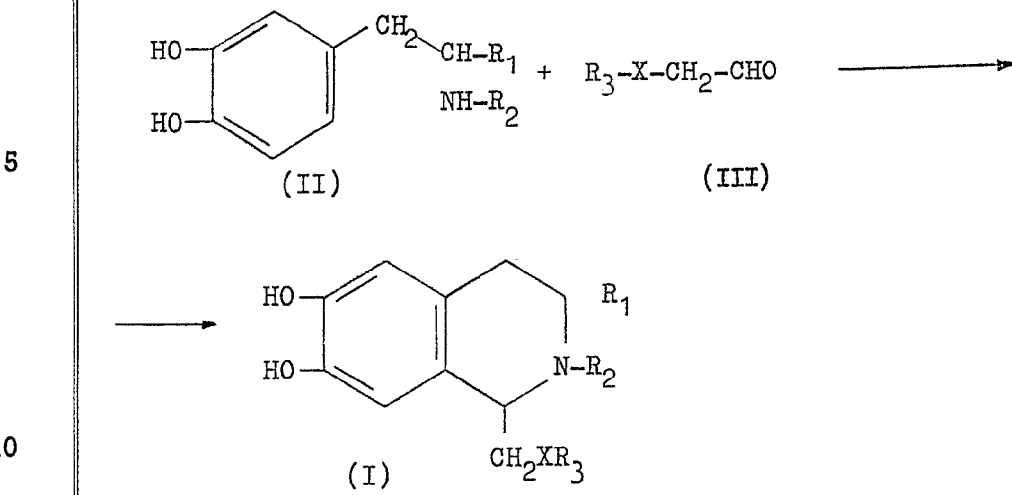
30 Uno de los procedimientos es ilustrado por el si-

416095

20



1 siguiente esquema de reacción:



15 donde R_1 y R_2 son cada uno de ellos hidrógeno o un grupo alquilo inferior, X es oxígeno o azufre y R_3 es un grupo fenilo conteniendo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por alquilen(inferior)dioxi, aciloxi, aralquilo-

20 oxi, ariloxi, arilo y amina monosustituída o disustituída.

25 La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado de 3,4-dihidroxifenetilamina de fórmula (II) o su sal con un derivado de acetaldehído de fórmula (III) o su acetal, hemiacetal o hidrato, para dar el nuevo y deseado derivado de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (I) o su sal. Entre los derivados de 3,4-dihidroxifenetilamina de partida (II), la 3,4-dihidroxifenetilamina puede prepararse, por ejemplo, por el método descrito en Chemical Abstracts, volumen 45 (1951), columna 1970d y los otros compuestos de partida también pueden ser preparados por un método similar al descrito en dicha publicación o por otros métodos conocidos. La sal de los compuestos de partida (II) puede ser una sal de un ácido inorgánico (v.g. clorhídrico, sulfúrico o bromhídrico) o de un

30 ácido orgánico (v.g. acético, pícrico, oxálico o tartárico).

416095

20



1

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido, como clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, acético, propiónico, pícrico y similares, sin disolvente o en un disolvente como metanol, etanol, benceno, cloroformo, diéxano u otros disolventes orgánicos inertes a la reacción. No hay ninguna limitación en cuanto a la temperatura de reacción y puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, pero preferiblemente calentando.

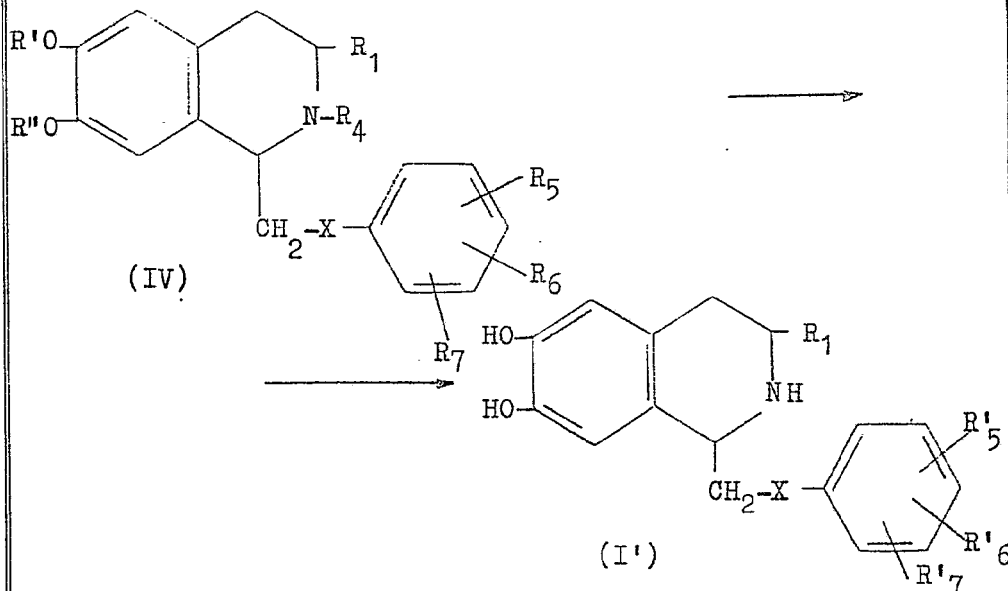
5

10

Otro procedimiento posible puede ser ilustrado por el siguiente esquema de reacción:

15

20



25

30

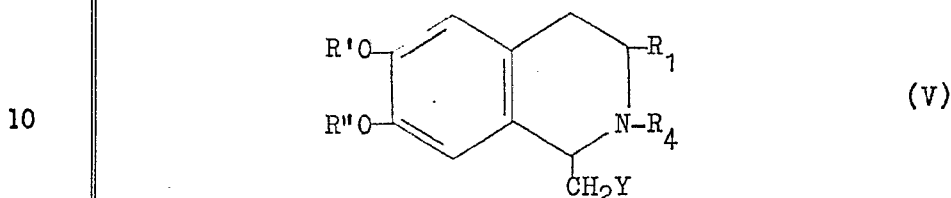
donde R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R' y R'' son hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo, R_4 es un grupo protector del grupo imino, R_5 es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, alcoxi inferior, arilo, nitro, halógeno o haloalquilo inferior, R_6 es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, alcoxi inferior o halógeno, R_7 es hidrógeno o alcoxi inferior, R'_5 es hidroxilo, amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino,

- 7 -
416095

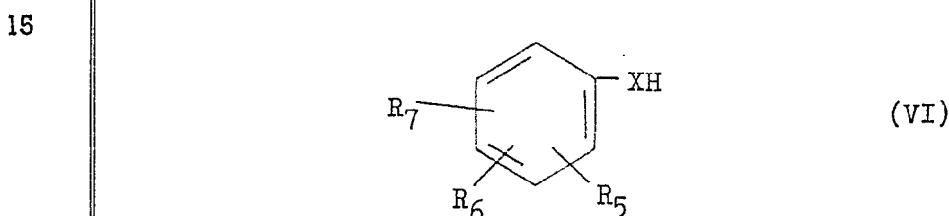


1 alcoxi inferior, arilo, nitro, halógeno o haloalquilo infe-
rior, R'₆ es hidrógeno, hidroxí, amino, alcoxi inferior o
halógeno y X es oxígeno o azufre.

5 Los derivados de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinoleína 1-sustituída de partida (IV), que son compues-
tos nuevos, pueden ser preparados por reacción de un compues-
to de fórmula:



donde R₁, R₄, R' y R'' son los definidos anteriormente e Y es
halógeno, con un compuesto de fórmula:



donde R₅, R₆, R₇ y X son los definidos anteriormente.

20 En los compuestos anteriores (IV), (V) y (VI),
como grupo protector individual adecuado de un grupo hidro-
xi pueden utilizarse todos los grupos protectores convencio-
nales del grupo hidroxí como, por ejemplo, un grupo acilo
fácilmente separable, como acetilo, benciloxicarbonilo, 4-ni-
25 trobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxi-
benciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenil-
azo)benciloxicarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)benciloxicarbo-
nilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, iso-
propoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2-piridilmetoxicar-
30 bonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicar

416095

20



1 bonilo, 3-yodopropoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-ada-
mantiloxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, 8-quinolil-
oxicarbonilo y trifluoracetilo y además bencilo, tritilo,
5 metoximetilo, 2-nitrofeniltio, tetrahidropiranilo, 2,4-dini-
trofeniltio y similares. Como grupo protector adecuado de los
grupos hidroxilo de R' y R'' podemos citar, por ejemplo, un gru-
po alquileno, como metileno, etileno y dimetilmetileno, que
se forman cuando R' y R'' están unidos.

10 Como grupo protector adecuado de los grupos ami-
no e imino pueden utilizarse todos los grupos protectores con-
vencionales de los grupos amino y/o imino y pueden ser, por
ejemplo, un grupo acilo fácilmente separable como tricloroeto-
xicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-
15 toluensulfonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, o-bromobenciloxi-
carbonilo, o-nitrofenilsulfenilo, acetilo, cloroacetilo, tri-
fluoracetilo, formilo, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibencil-
oxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)ben-
cilocarbonilo, 4-(4-metoxifenilazo)benciloxicarbonilo, pi-
ridin-1-óxido-2-metoxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo,
20 2-furiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpro-
poxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarboni-
lo, 1-adamantiloxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo y
otros grupos protectores fácilmente separables como tritilo,
25 2-nitrofeniltio, 2,4-dinitrofeniltio, 2-hidroxibencilidene,
bencilidene, 4-nitrobencilidene, 2-hidroxi-5-clorobencilide-
no, 2-hidroxi-1-naftilmetileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno,
1-metoxicarbonil-2-propilidene, 1-etoxicarbonil-2-propilide-
no, 3-etoxicarbonil-2-butilidene, 1-acetil-2-propilidene,
30 1-benzoil-2-propilidene, 1-[N-(2-metoxifenil)carbamoil]-2-
propilidene, 1-[N-(4-metoxifenil)carbamoil]-2-propilidene,

416095 20



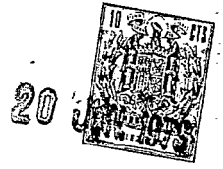
1 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno; 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno y dialquilsililo o trialquilsililo.

5 La reacción que es ilustrada por el esquema de reacción anterior se lleva a cabo sometiendo un derivado 1-sustituído de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína de fórmula (IV) a reacción para separar los grupos protectores y dar el nuevo y deseado derivado 1-sustituído de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (I') o una de sus sales. La reacción para separar los grupos protectores puede efectuarse por métodos convencionales conocidos, por ejemplo por hidrólisis con un ácido o un álcali o por reducción catalítica, según el tipo de grupo protector.

15 Entre los métodos convencionales, la hidrólisis ácida es uno de los métodos más convenientes y se aplica al caso de grupos protectores como benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo sustituido, adamantiloxycarbonilo, toluensulfonilo, tritilo, metoximetilo, feniltio sustituido y alquileo inferior que se forma cuando se unen R' y R". Los ejemplos más adecuados del ácido utilizado en la hidrólisis pueden ser los ácidos bromhídrico, clorhídrico, fórmico, acético, trifluoracético y similares, que pueden ser fácilmente separados por destilación del sistema de reacción a presión reducida. La hidrólisis puede efectuarse sin disolvente o en un disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente orgánico hidrofílico, agua o un disolvente mixto.

25 La reducción catalítica puede aplicarse al caso de grupos protectores como benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2-piridilmetoxycarbonilo, difenilmetoxycar

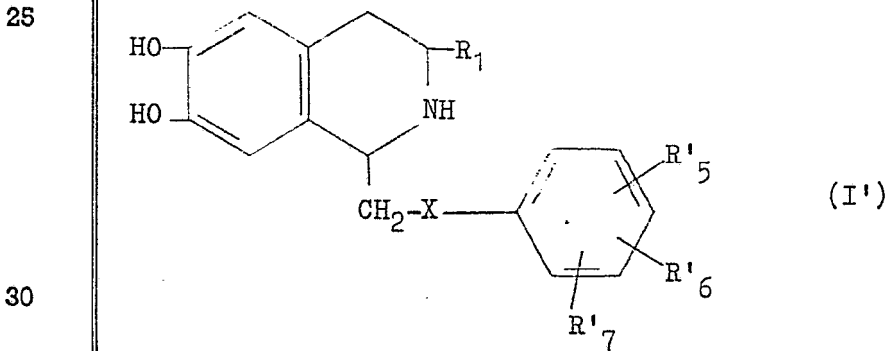
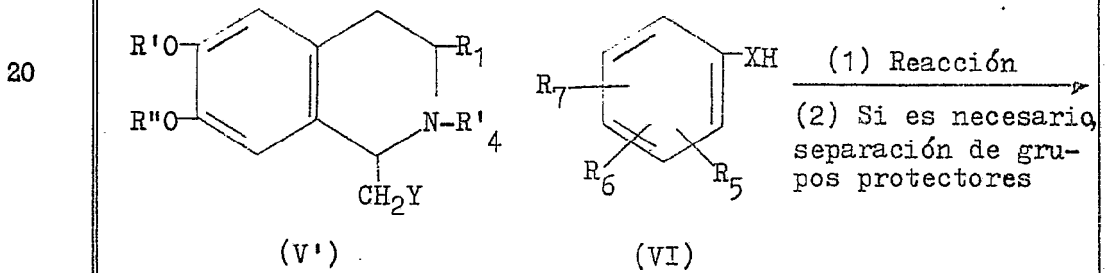
30



1 bonilo, bencilo o tritilo. El catalizador más conveniente es
 el de paladio pero también pueden emplearse otros cataliza-
 5 dores. En la reacción de reducción, cuando R₅ es un grupo
 nitro, también es reducido al grupo amino pero debe entender-
 se que la reducción acompañada de esta reacción lateral tam-
 bién está comprendida dentro de esta invención.

Se sobreentiende que también pueden emplearse
 otros métodos convencionales para separar los grupos protec-
 tores. Por ejemplo, el grupo trifluoracetilo puede ser separa-
 10 do por tratamiento del compuesto trifluoracetilado con agua;
 el alcoxycarbonilo halogenado y el 8-quinoliloxycarbonilo pue-
 den ser separados tratando el compuesto protegido con un me-
 tal pesado como cobre o cinc y además los grupos metanosulfo-
 nilo, toluensulfonilo o similares pueden ser separados trata-
 15 do el compuesto protegido con sodio metálico en amoniaco lí-
 quido.

Otro posible procedimiento es el ilustrado por el
 siguiente esquema de reacción:



416095



1 donde R_1 es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R' y R''
son hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo, R'_4 es
hidrógeno o un grupo protector del grupo imino, R_5 es hidro-
xi, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, monoalquil(in-
5 ferier)amino, dialquil(inferior)amino, alcoxi inferior, arilo,
nitro, halógeno o haloalquilo inferior, R_6 es hidrógeno, hidro-
xi, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, alcoxi infe-
rior o halógeno, R_7 es hidrógeno o alcoxi inferior, R'_5 es hi-
droxi, amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)-
10 amino, alcoxi inferior, arilo, nitro, halógeno o haloalquilo
inferior, R'_6 es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior
o halógeno, X es oxígeno o azufre e Y es un resto de un ácido.

Los compuestos de partida de fórmula (V'), que son
compuestos nuevos, pueden prepararse, por ejemplo, por reac-
15 ción de 4-(2-aminoetil)catecol o sus derivados con un corres-
pondiente cloruro de acetilo sustituido y condensación del pro-
ducto resultante en presencia de oxiclorigeno de fósforo y des-
pués reducción.

En los compuestos anteriores (V') y (VI), como gru-
20 po protector individual adecuado de un grupo hidroxilo pueden
utilizarse todos los grupos protectores convencionales del gru-
po hidroxilo como los mencionados anteriormente y como grupo
protector adecuado de los grupos amino e imino pueden emplear-
se todos los grupos protectores convencionales de los grupos
25 amino y/o imino mencionados anteriormente. Como resto adecua-
do de un ácido definido para Y, podemos citar, por ejemplo,
un resto de un ácido como clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico,
yodhídrico, alquilsulfúrico, toluensulfónico, benzosulfónico
y dialquilcarbámico.

30 La reacción que es ilustrada por el esquema de reac



416095

1 ción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar un compues-
to de fórmula (V') o sus sales con un derivado bencénico de
fórmula (VI) y, si es necesario, sometiendo el compuesto re-
sultante a una reacción para separar el grupo o grupos pro-
5 tectores y dar el nuevo y deseado derivado de 1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinoleína (I') o sus sales. Las sales adecuadas del
compuesto (V') pueden ser una sal de ácido inorgánico como
los hidroccloruros, hidrobromuros y sulfatos o una sal de áci-
do orgánico como los maleatos y lactatos.

10 La reacción del compuesto (V') o sus sales con el
compuesto (VI) puede ser llevada a cabo preferiblemente en
presencia de una base, por ejemplo un metal alcalino o alcali-
lino-térreo (v.g. sodio, potasio, magnesio o calcio) o sus
hidróxidos, alcóxidos (v.g. etóxido, propóxido o terc-butó-
15 xido), carbonatos o bicarbonatos o una base orgánica fuerte
(v.g. piridina) y puede efectuarse sin disolvente o en un
disolvente apropiado tal como un alcohol inferior (v.g. meta-
nol o etanol), éter, benceno, acetona, dioxano, acetonitrilo,
cloroformo, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de
20 etilo o piridina u otro disolvente convencional que sea iner-
te a la reacción. No hay ninguna limitación en cuanto a la
temperatura de reacción y puede utilizarse cualquier tempera-
tura desde la ambiente hasta una temperatura elevada.

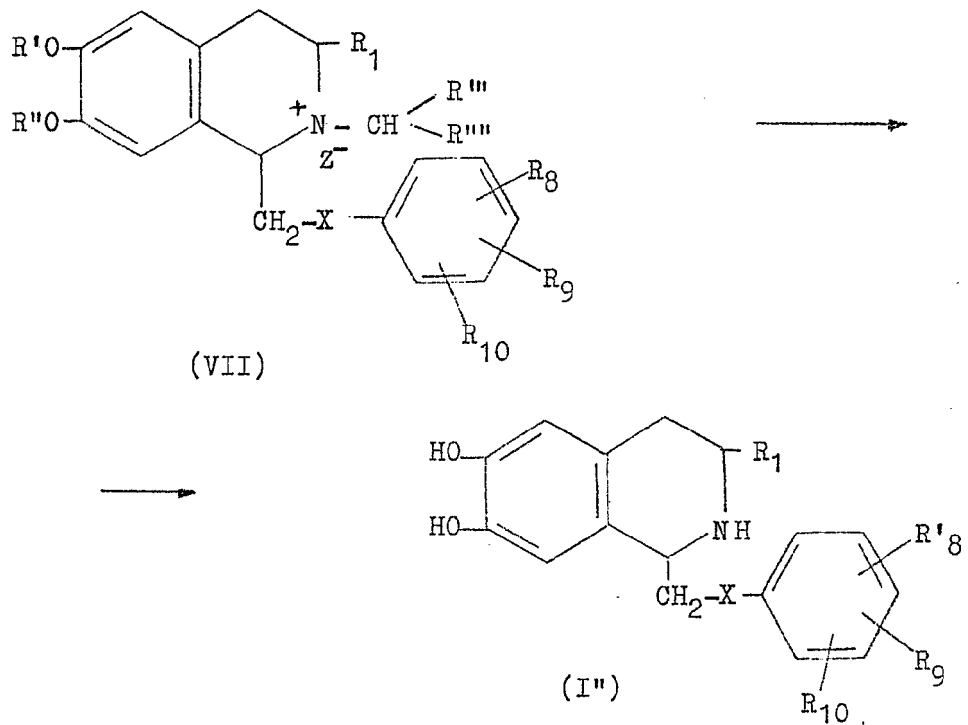
25 El compuesto así obtenido es sometido opcionalmen-
te a una reacción para separar el grupo o grupos protectores.
La reacción para separar los grupos protectores puede llevar-
se a cabo por métodos convencionales y conocidos, por ejem-
plo por hidrólisis con un ácido o un álcali o por reducción
catalítica, según el tipo de grupo protector. La hidrólisis
30 y la reducción catalítica pueden efectuarse en la misma for-

416095



1 ma antes descrita en el caso de la reacción para separar los
grupos protectores de los derivados 1-sustituídos de 6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (IV).

5 Otro procedimiento alternativo puede ser ilustrado
por el siguiente esquema de reacción:



15
20 donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R' y R''
son hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo, R''' es
hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R'''' es arilo o un gru-
po alcoxi inferior, R₈ es hidroxilo, alcoxi inferior, nitro,
amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino,
arilo, halógeno o haloalquilo inferior, R₉ es hidrógeno, hi-
droxi, alcoxi inferior o halógeno, R₁₀ es hidrógeno o alco-
xi inferior, R'₈ es hidroxilo, alcoxi inferior, amino, monoal-
quil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, arilo, halóge-
no o haloalquilo inferior, X es oxígeno o azufre y Z es un
resto de un ácido como clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico,
30 benzosulfónico y dialquil(inferior)carbámico.

416095

20



1

Los compuestos de imonio de partida de fórmula (VII), que son compuestos nuevos, pueden ser preparados, por ejemplo, por reacción de 4-(2-aminoetil)catecol o sus derivados con un cloruro de acetilo sustituido correspondiente, condensación del producto resultante en presencia de oxicle-
5 ruro de fósforo y después reacción del compuesto obtenido con otro compuesto de fórmula:

5



10

donde R'', R''' y Z son los definidos anteriormente.

En el compuesto anterior (VII), como grupo protector individual adecuado de un grupo hidroxil, pueden utilizarse todos los grupos protectores convencionales del grupo hidroxil como los mencionados anteriormente.

15

La reacción que es ilustrada por el esquema de reacción anterior se lleva a cabo por reducción por etapas o de una sola vez de un compuesto de imonio de fórmula (VII) para dar el nuevo y deseado derivado de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (I'') o sus sales.

20

Como métodos de reducción, puede hacerse uso de la reducción con un borohidruro de metal alcalino (v.g. borohidruro de litio, borohidruro sódico o borohidruro potásico), un borohidruro de metal alcalino-térreo (v.g. borohidruro cálcico, borohidruro magnésico o borohidruro bórico), un hidruro de aluminio y metal alcalino (v.g. hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio o hidruro de potasio y aluminio) o un metal y un ácido [v.g. un metal como hierro, cinc o estaño y un ácido tal como un ácido inorgánico (clorhídrico, sulfúrico o similar) o un ácido orgánico (acético o similar)], o una reducción catalítica empleando óxido de

25

30

416095

20



1 platino, paladio-carbón, níquel Raney o similares como cata-
lizador. Entre los métodos de reducción, cuando el compuesto
de imonio (VII) es reducido con un borohidruro de metal alcali-
lino, un borohidruro de metal alcalino-térreo o un hidruro
5 de aluminio y metal alcalino, la reducción se lleva a cabo
paso a paso (es decir por partes) y, por lo tanto, el compues-
to resultante debe ser sometido a una nueva reducción con
otro agente reductor.

Las condiciones de reacción, como disolvente o
10 temperatura de reacción, deben ser decididas de acuerdo con
el método de reducción empleado. Por ejemplo, cuando se usa
un borohidruro de metal alcalino-térreo, la reacción se lle-
va a cabo por un método convencional, es decir, en un disol-
vente inerte como agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o
15 dioxano, a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.
Cuando se emplea agua como disolvente, es preferible agregar
una pequeña cantidad de álcali para estabilizar los reactivos
y cuando se usa otro disolvente, también puede agregarse un
álcali.

20 Cuando se emplea un hidruro de aluminio y metal
alcalino, la reacción también se efectúa por métodos conven-
cionales, es decir, en un disolvente inerte y esencialmente
anhidro como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofura-
no o dioxano, a la temperatura ambiente o a temperatura ele-
25 vada.

La reducción con un metal y un ácido o la reduc-
ción catalítica también se llevan a cabo por métodos conven-
cionales. La reducción catalítica también puede realizarse
bajo presión. En la reacción de reducción utilizando un agen-
30 te reductor distinto de un borohidruro de metal alcalino,

416095 . 120



1 drato (diol), diol monoacilado o diacilado, tioacetal, hemitio
acetal, base de Schiff, oxima, semicarbazona, tiosemicarbaze-
na o similares; un grupo aciloxivinilo (v.g. acetoxivinilo o
5 propioniloxivinilo); un grupo alcoxi(inferior)vinilo (v.g.
metoxivinilo, etoxivinilo, propoxivinilo o isopropoxivinilo);
un grupo alquil(inferior)tiovinilo (v.g. metiltiovinilo, etil-
tiovinilo o propiltiovinilo); o un grupo aminovinilo, pero
no se limita a estos significados y puede ser cualquier otro
grupo convertible en formilmetileno bajo las condiciones de
10 reacción de este método.

Como derivado en el grupo carboxi definido por Z
podemos citar, por ejemplo, los grupos definidos a continua-
ción:

(a) Esteres:

15 Están incluidos aquí todos los ésteres activos o
inactivos. Por ejemplo, el radical éster puede ser un grupo
alquilo cíclico o acíclico, saturado o insaturado (v.g. me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclo-
hexilo, cicloheptilo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo o 3-
20 butenilo); arilo (v.g. fenilo, xililo, tolilo e naftilo); aral-
quilo (v.g. bencilo o fenetilo); un grupo en el que el átomo
de carbono del alquilo o aralquilo anterior ha sido sustituí-
do por azufre, nitrógeno u oxígeno o por un grupo carbonilo
(v.g. metoximetilo, etoximetilo, metiltioetilo, metiltiometi-
25 lo, dimetilaminoetilo, dietilaminetilo, fenoximetilo, fenil-
tometilo, metilsulfenilmetilo, fenisulfenilmetilo, benzoil-
metilo o tolilmetilo); y un grupo en el que los grupos ante-
riores contienen uno o más sustituyentes como ciano, nitro,
30 halógeno (v.g. flúor, cloro o bromo), alcoxi inferior (v.g.
metoxi, etoxi o propoxi), alcanosulfonilo y fenilazo, per

416095



1 ejemplo clorometilo, bromometilo, tricloroetilo, cianometilo,
p-nitrofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo,
pentaclorofenilo, p-metanosulfonilfenilo, 4-(fenilazo)feni-
5 lo, 2,4-dinitrofenilo, p-clorobencilo, o-nitrobencilo, p-me-
toxibencilo, p-nitrobencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, bi-(p-
metoxifenil)metilo, pentaclorobencilo, triclorobencilo, 3,5-
di-terc-butyl-4-hidroxibencilo, p-nitrofeniltiometilo, p-clo-
rofeniltiometilo, p-nitrobenzoilmetilo o p-clorobenzoilmeti-
10 lo. Y además, pueden incluirse otros ésteres con un ticalco-
hol sustituido o no sustituido, N-hidroxisuccinimida, N-hidro-
xiftalimida, tetrahidropirano, 1-ciclopropiletanol, 1-fenil-
3-metil-5-pirazolona, 3-hidroxipiridina, 2-hidroximetilpiri-
dina-1-óxido, 1-hidroxipiperidina, 1-hidroxi-2(1H)-piridona,
dimetilhidroxilamina, dietilhidroxilamina, glicolamida, 8-hi-
15 droxiquinoleína, oxima, 2-hidroximetilquinoleína-1-óxido, me-
toxiacetileno, etoxiacetileno, terc-butiletinildimetilamina,
terc-butiletinildietilamina, etiletinildietilamina, sal inter-
na de hidróxido de 2-etil-5-(3-sulfofenil)isoxazolio y simi-
lares.

20 (b) Amidas:

Están incluidas todas las amidas de ácido, amidas
de ácido N-sustituídas y amidas de ácido N,N-disustituídas.
Por ejemplo, puede tratarse de una N-alquil(inferior)acilami-
da (v.g. N-metilamida o N-etilamida de ácido); N-fenilamida;
25 una N,N-dialquil(inferior)amida de ácido (v.g. N,N-dimetil-
amida, N,N-dietilamida o N-etil-N-metilamida de ácido) y
otras amidas con imidazol, imidazol 4-sustituído o similares.

(c) Anhídridos:

30 En este caso puede tratarse, por ejemplo, de un
anhídrido mixto con un ácido dialquilfosfórico, un ácido di-

416095

120



1 bencilfosfórico, un ácido fosfórico halogenado, un ácido dial
quilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sul
fúrico, ácido alquilcarbónico, un ácido carboxílico alifáti-
5 co (v.g. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoí-
co, ácido 2-etilbutanoico, ácido cloroacético, ácido crotóni-
co, ácido valérico, ácido propiónico, ácido 3-cloro-2-pente-
noico, ácido 3-bromo-2-butenico, ácido fenilacético, ácido
fenoxiacético, ácido furanoacético o ácido tiofenacético) o
un ácido carboxílico aromático (v.g. ácido benzoico) o tam-
10 bién puede tratarse de un anhídrido simétrico.

La reacción que es ilustrada por el esquema de
reacción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar 3,4-di-
hidroxifenetilamina de fórmula (II) o una de sus sales con
un derivado de ácido malonaldehídico de fórmula (IX) para dar
15 la 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína 1-sustituí-
da deseada (I) o una de sus sales.

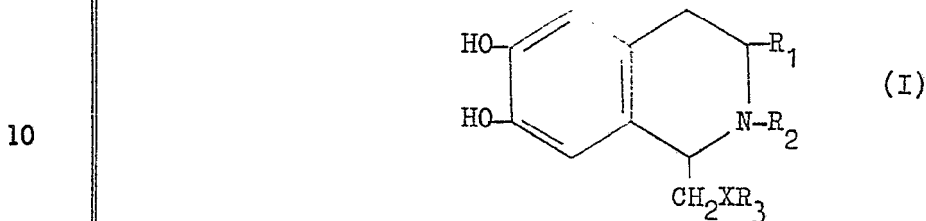
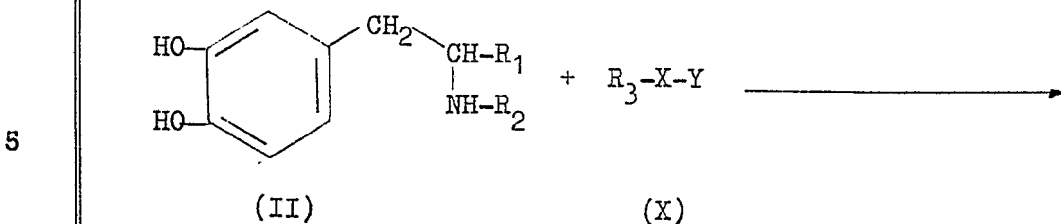
La reacción se lleva a cabo en presencia de un áci-
do cuando el grupo Y del compuesto de partida (IX) es un gru-
po convertible en formilmetileno en condiciones ácidas y ha-
20 bitualmente se realiza en presencia de un ácido también cuan-
do el grupo Y es formilmetileno. Los ácidos adecuados pueden
ser ácidos inorgánicos como clorhídrico, sulfúrico o bromhí-
drico o ácidos orgánicos como acético o propiónico. Pueden
emplearse mezclas de dos o más de estos ácidos. La reacción
25 puede efectuarse sin disolvente pero también puede utilizar-
se un disolvente apropiado como metanol, etanol, n-butanol,
agua, cloroformo, benceno, dioxano u otro disolvente inerte.
La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a tem-
peratura elevada.

30 Otro posible procedimiento puede ser ilustrado por

416095 20 JUN 1973



1 el siguiente esquema de reacción:



15 donde R_1 y R_2 son cada uno de ellos hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R_3 es un grupo fenilo conteniendo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por hidrox-

20 i, halógeno, haloalquilo inferior, nitro, amino, amino mono sustituido o disustituido, alcoxi inferior, arilo, ariloxi, aciloxi, aralquiloxi o alquilen(inferior)dioxi, X es oxígeno o azufre e Y es fenilmetilo donde el grupo formilo se encuentra en forma de monoacildiol, diacildiol, tioacetal, hemitioacetal, base de Schiff, oxima, semicarbazona o tiosemicarbazona; (2-aciloxi)vinilo (2-alcoxi inferior)vinilo; (2-alquilo inferior)vinilo o (2-amino)vinilo.

25 En el compuesto (X), los ejemplos adecuados del grupo Y pueden ser (2-hidroxi-2-acetoxi)etilo, (2-hidroxi-2-propioniloxi)etilo, (2,2-diacetoxi)etilo, (2,2-dipropioniloxi)etilo, (2,2-dimetiltio)etilo, (2,2-dietiltio)etilo, (2-hidroxi-2-metiltio)etilo, (2-hidroxi-2-etiltio)etilo, (2-fenilimino)etilo, (2-metilimino)etilo, (2-etilimino)etilo, (2-hidroxi-imino)etilo, (2-carbamoilhidrazino)etilo, (2-tiocar-

30

416095

20 JUN 1979



1 bamoilhidrazino)etilo, (2-acetoxi)vinilo, (2-propioniloxi)vi-
nilo, (2-metoxi)vinilo, (2-etoxi)vinilo, (2-propoxi)vinilo,
(2-isopropoxi)vinilo, (2-metiltio)vinilo, (2-etiltio)vinilo,
(2-propiltio)vinilo, (2-amino)vinilo o similares.

5 La reacción que es ilustrada por el esquema de
reacción anterior se lleva a cabo haciendo reaccionar una
3,4-dihidroxifenetilamina de fórmula (II) o sus sales con un
compuesto de fórmula (X) para dar la 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinoleína 1-sustituída deseada (I) o sus sales.

10 La reacción se lleva a cabo habitualmente en pre-
sencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico (v.g. clor-
hídrico, sulfúrico, bromhídrico) o un ácido orgánico (v.g.
acético o propiónico), que puede utilizarse en mezcla de dos
o más de los mismos.

15 La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente
pero también puede realizarse en un disolvente apropiado co-
mo metanol, etanol, n-butanol, agua, cloroformo, benceno,
dioxano u otro disolvente inerte. La reacción se efectúa a
la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

20 Los compuestos deseados de fórmula (I), (I')
y (I'') obtenidos por los métodos anteriores, pueden ser con-
vertidos, si es necesario, en sus sales de ácido, tales como
las de ácidos inorgánicos (v.g. clorhídrico o sulfúrico) o
de ácidos orgánicos (v.g. acético, tartárico o pícrico).

25 Esta invención es ilustrada mediante los siguien-
tes ejemplos pero no está limitada a los mismos.

EJEMPLO 1

30 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mez-
cla de 5,1 g de dietilacetal de 3,4-metilendioxifenoxiacetal-
dehido, 2,7 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina,

416095



1 54 ml de metanol, 5 gotas de ácido clorhídrico al 10 % y
27 ml de agua. La mezcla de reacción se trata con carbón
activo y después el metanol se separa por destilación a
presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 50 ml
5 de agua y se lava cinco veces con cloroformo y una vez con
éter. La capa acuosa se trata de nuevo con carbón activo y
después se concentra. Al residuo resultante se agrega eta-
nol y benceno y después se separa el agua. A la sustancia
oleosa así obtenida se añade acetona. El sólido cristalino
10 precipitado se separa por filtración dando 4,8 g de hidro-
cloruro de 1-(3,4-metilendioxfenil)oximetil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína crudo, p.f. 221-223°C.

15 El producto crudo se disuelve en una mezcla de
60 ml de etanol al 95 % y 4 ml de agua y la mezcla se tra-
ta con carbón activo y después se añade éter. El sólido cris-
talino resultante se separa por filtración dando 3,7 g de
producto puro, p.f. 227°C (desc.).

EJEMPLO 2

20 Se calienta a reflujo con agitación, durante 18
horas, una mezcla de 4,85 g de dietilacetal de 4-benciloxi-
fenoxiacetaldehído, 9,0 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidrofene-
tilamina, 100 ml de metanol y 1,1 ml de ácido clorhídrico
concentrado. La mezcla de reacción se evapora a sequedad ba-
25 jo presión reducida. Al residuo resultante se añade éter
di-isopropílico. El sólido cristalino precipitado se separa
por filtración, se recristaliza de metanol-éter di-isopropí-
lico para dar 8,9 g de hidrocloreuro de 1-(4-benciloxifenil)
oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.
30 f. 195-197°C.

4160956

OCT 1956



1

EJEMPLO 3

5

10

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 2,4 g de dietilacetal de 4-bifenililoxiacetaldehído, 4,1 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 50 ml de metanol, 25 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se cristaliza de etanol al 95 %. El sólido cristalino así obtenido se recristaliza de etanol al 95 % para dar hidrocioruro de 1-(4-bifenilil)-oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 242-245°C (desc.).

EJEMPLOS 4 a 6

15

En la forma descrita en los Ejemplos 1 y 3, se preparan los siguientes compuestos:

20

(4) hidrocioruro de 1-(4-fenoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 222-223,5°C

(5) dihidrocioruro de 1-(4-dimetilaminofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, Espectro RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH₃)₂), 3,44, 3,45 [cada 1H, s, H aromático (5,8)] y 2,40 (4H, s, H aromático)

25

(6) hidrocioruro de 1-(3,4-dimetoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 229-231°C.

(6') hidrocioruro de 1-(4-metanosulfonamidofenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 253-255°C.

30

EJEMPLO 7

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 450 mg de 1-(4-clorofenil)oximetil-2-acetil-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 10 ml de ácido clorhídrico

416095



1 concentrado y 15 ml de etanol al 95 %. A la mezcla de reac-
ción se añaden 20 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y
la capa acuosa se recoge y evapora a sequedad bajo presión
5 reducida. El residuo resultante se disuelve en alcohol iso-
propílico y se añade éter. La mezcla se deja en reposo. El
precipitado resultante se separa por decantación y se seca
para dar 150 mg de hidrocloreto de 1-(4-clorofenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 226°C.

EJEMPLO 8

10 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla
de 720 mg de 1-(4-clorofenil)oximetil-2-acetil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 20 ml de ácido clorhídrico
concentrado y 100 ml de metanol. La mezcla de reacción se
evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo resul-
15 tante se lava con acetato de etilo y cloroformo y después
se disuelve en isopropanol. A la mezcla se añade éter y se
deja en reposo. El precipitado cristalino se separa por fil-
tración y se seca para dar 420 mg de hidrocloreto de 1-(4-
clorofenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-
20 noleína, p.f. 226°C.

EJEMPLO 9

25 En 40 ml de metanol se disuelven 500 mg de 1-(4-
benciloxifenil)oximetil-2-bencil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-te-
trahidroisoquinoleína y a la solución se añaden 200 mg de
paladio al 10 % en carbón y 2 ml de ácido clorhídrico concen-
trado. La mezcla se somete a reducción catalítica a la tempe-
ratura ambiente y a la presión atmosférica. Cuando cesa la
absorción de hidrógeno, se filtra la mezcla de reacción. El
filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida. El re-
30 siduo resultante se recrystaliza de metanol-éter para dar

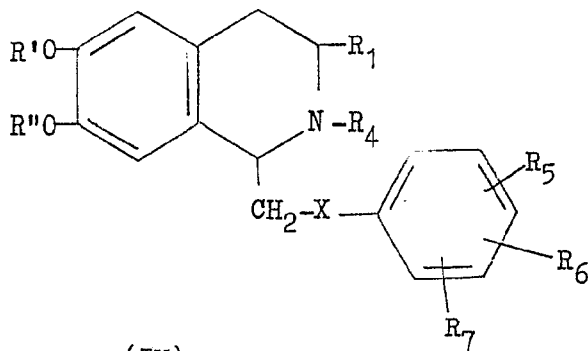
416095



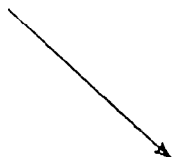
1 160 mg de hidrocioruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 262°C.

EJEMPLOS 10 a 37

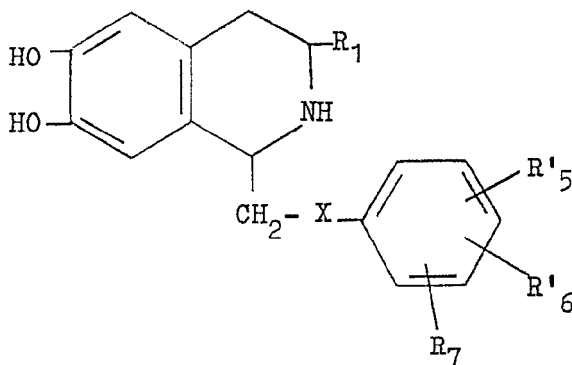
5 En la forma descrita en los Ejemplos 7 a 9 se
preparan diversos compuestos. Estos están indicados en la
Tabla I.



15



20



25

30



416095

TABLA I

416095

Ej. num.	R ₁	R'	R''	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R' ₅	R' ₆	X	Propiedad del producto
10	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	S	amorfo
11	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	O	p.f. 199-201,5°C
12	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	3-Cl	H	H	3-Cl	H	O	p.f. 244-245°C
13	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	4-OCH ₃	O	p.f. 215-219°C
14	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	4-Cl	O	p.f. 99°C
15	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H	4-F	H	O	p.f. 93-95°C
16	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	3-CF ₃	H	H	3-CF ₃	H	O	p.f. 233-235°C
17	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-Cl	H	H	2-Cl	H	S	p.f. 249-251°C
18	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	S	p.f. 161-162°C
19	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H	4-F	H	S	p.f. 104-107°C
20	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-F	H	H	2-F	H	S	p.f. 193-195°C
21	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	S	amorfo
22	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	2-OH	H	O	p.f. 239-241°C
23	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	3-OH	H	O	p.f. 252-254°C
24	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	O	p.f. 262°C
25	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	O	p.f. 240-243°C
26	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	O	p.f. 156°C
27	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-NO ₂	H	H	4-NO ₂	H	O	p.f. 238-240°C
28	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	O	p.f. 231-232°C
29	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 255-257°C
30	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-NH ₂	H	H	4-NH ₂	H	O	p.f. 200-203°C
31	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-NHCOCH ₃	H	H	4-NH ₂	H	O	p.f. 287-288°C
32	H	H	H	CH ₃ CO-	4-OH	H	H	4-OH	H	O	p.f. 287-288°C
33	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 262°C
34	H	H	H	CH ₃ CO-	4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	H	O	p.f. 200-203°C
35	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	H	O	p.f. 242-245°C
36	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	H	S	p.f. 222-223,5°C
37	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	O	p.f. 229-231°C

RMN: 6,72 τ (6H, s, -N-(CH₃)₂), 3,44, 3,45 (ca. 3H₂, s, H aromático (5,8)) y 2,40 (4H, s, H aromático)

Nota: La propiedad del producto en la Tabla I es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 25 y en forma de hidrocloreuro en los otros ejemplos.

416095

TABLA I

Ej. núm.	R ₁	R'	R''	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	
1	10	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH
	11	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	6-OCH ₃	H	2-OCH
	12	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	3-Cl	H	H
5	13	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	2-Cl	4-OCH ₃	H
	14	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-Cl	4-Cl	H
	15	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H
	16	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	3-CF ₃	H	H
	17	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-Cl	H	H
	18	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H
	19	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H
10	20	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-F	H	H
	21	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
	22	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
	23	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
	24	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
	25	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H
	26	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
15	27	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-NO ₂	H	H
	28	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃
	29	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H
	30	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-NH ₂	H	H
	31	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-NHCOCH ₃	H	H
	32	H	H	H	CH ₃ CO-	4-OH	H	H
20	33	H	-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H
	34	H	H	H	CH ₃ CO-	4-C ₆ H ₅	H	H
	35	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OC ₆ H ₅	H	H
	36	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-N(CH ₃) ₂	H	H
25	37	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H

Nota: La propiedad del producto en la Tabla I es la del producto en forma de hidrocioruro en los otros ejemplos.

416095



19

TABLA I

R ₅	R ₆	R ₇	R' ₅	R' ₆	X	Propiedad del producto
3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	S	amorfo
6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	O	p.f. 199-201,5°C
3-Cl	H	H	3-Cl	H	O	p.f. 244-245°C
2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	4-OCH ₃	O	p.f. 215-219°C
3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	4-Cl	O	p.f. 99°C
4-F	H	H	4-F	H	O	p.f. 93-95°C
3-CF ₃	H	H	3-CF ₃	H	O	p.f. 233-235°C
2-Cl	H	H	2-Cl	H	S	p.f. 249-251°C
4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	S	p.f. 161-162°C
4-F	H	H	4-F	H	S	p.f. 104-107°C
2-F	H	H	2-F	H	S	p.f. 193-195°C
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	S	amorfo
2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	2-OH	H	O	p.f. 239-241°C
3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	3-OH	H	O	p.f. 252-254°C
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	O	p.f. 262°C
4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	O	p.f. 240-243°C
4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	O	p.f. 156°C
4-NO ₂	H	H	4-NO ₂	H	O	p.f. 238-240°C
3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	O	p.f. 231-232°C p.f. 255-257°C
4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 200-203°C
4-NH ₂	H	H	4-NH ₂	H	O	p.f. 287-288°C
4-NHCOCH ₃	H	H	4-NH ₂	H	O	p.f. 287-288°C
4-OH	H	H	4-OH	H	O	p.f. 262°C
4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 200-203°C
4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	H	O	p.f. 242-245°C
4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	H	O	p.f. 222-223,5°C
4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	H	S	RMN: 6,72 τ (6H, s, -N-(CH ₃) ₂), 3,44, 3,45 (cada 1H, s, H aromático (5,8)) y 2,40 (4H, s, H aromático)
3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	O	p.f. 229-231°C

a Tabla I es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 25 y en otros ejemplos.

- 27 -
416095

20



1 (a) En 30 ml de etanol absoluto se disuelven
0,07 g de sodio metálico y a la solución se añaden 0,3 g
de 4-clorotiofenol y después, poco a poco, 0,7 g de hidroclo-
5 ruro de 1-clorometil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroiso-
quinoleína enfriando con hielo. La mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante una hora y después a 50°C durante
otra hora. El etanol se separa por destilación a presión re-
ducida. Al residuo se añade ácido clorhídrico diluído para
10 neutralizarlo y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La
capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se des-
tila para separar el disolvente. El residuo resultante se
trata con ácido clorhídrico alcohólico. El sólido cristali-
no precipitado se separa por filtración y se recristaliza
de éter-etanol para dar 0,3 g de hidrocloruro de 1-(4-cloro-
15 fenil)tiometil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquino-
leína, p.f. 180-184°C.

(b) Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una
mezcla de 3,0 g de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dibenciloxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, 30 ml de etanol al 99 % y
20 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción
se concentra a presión reducida y el residuo resultante se
recristaliza de etanol-acetona para dar 2,1 g de hidroclo-
ruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxil-1,2,3,4-tetra-
25 hidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C.

EJEMPLO 39

En 30 ml de etanol absoluto se disuelven 0,13 g
de sodio metálico y a la solución se añaden 0,45 g de 4-cloro-
tiofenol y además 0,7 g de hidrocloruro de 1-clorobutil-6,7-
30 dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, enfriando con hie-
lo. La mezcla se agita durante una hora mientras se enfría

416²⁸0950



1 con hielo y después a la temperatura ambiente durante otra
hora. El etanol se separa por destilación a presión reducida.
El residuo se alcaliniza con amoníaco y después se extrae con
5 acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con
agua, se seca y se destila para separar el disolvente. El re-
siduo resultante se trata con ácido clorhídrico alcohólico y
el sólido cristalino precipitado se separa por filtración
y se recristaliza de etanol-éter para dar 100 mg de hidroclo-
10 ruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C.

EJEMPLO 40

Se agita a la temperatura ambiente durante una ho-
ra y después a 50°C durante hora y media una mezcla de 0,5 g
de hidrocioruro de 1-clorometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetra-
15 hidroisoquinoleína, 280 mg de 4-fluortiofenol, 200 mg de hi-
druro sódico al 50 % y 7 ml de dimetilformamida seca. La mez-
cla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con acetato
de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se
seca y se destila para separar el disolvente. El residuo se
20 purifica por cromatografía en gel de sílice. El producto se
convierte en su hidrocioruro por un método convencional para
dar 50 mg de hidrocioruro de 1-(4-fluorfenil)tiometil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 104-107°C.

EJEMPLO 41

25 (a) Se agita a la temperatura ambiente durante
30 minutos y después a 50°C durante 2 horas una mezcla de
0,1 g de 1-clorometil-2-acetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahi-
droisoquinoleína, 81 mg de 3,4,5-trimetoxifenolato sódico
y 3 ml de dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se
30 vierte sobre 60 ml de agua, se añade ácido clorhídrico diluí

416095²⁰

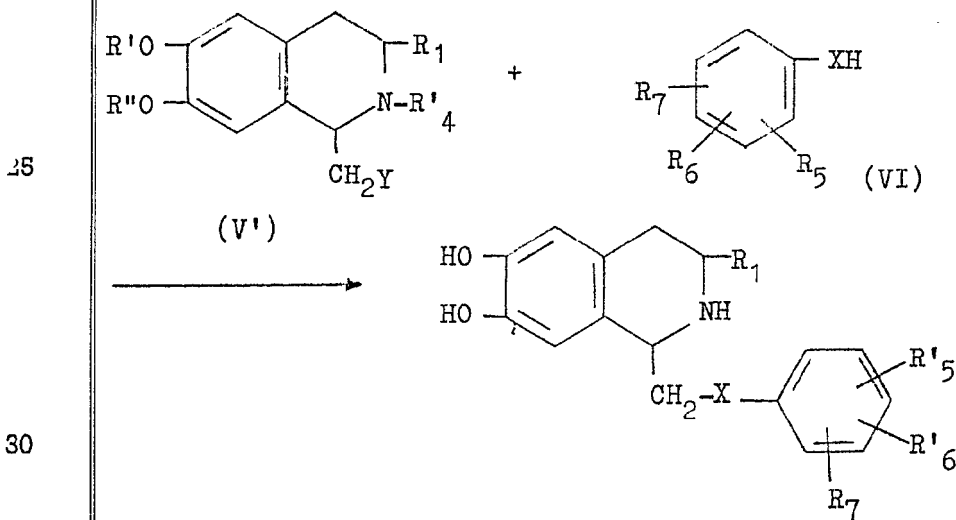


1 do para acidularla y después la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y destila para separar el disolvente. El residuo resultante se cristaliza de acetato de etilo-n-hexano para dar
5 1-(3,4,5-trimetoxifenil)oximetil-2-acetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína, p.f. 124°C (desc.).

(b) Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 620 mg de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)oximetil-2-acetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína, 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de metanol. La mezcla de
10 reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se lava con acetato de etilo y cloroformo y después se disuelve en isopropanol y a la mezcla se añade éter. Esta mezcla se deja en reposo. El sólido cristalino precipitado se
15 separa por filtración y se seca para dar 320 mg de hidrocloreuro de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoleína, p.f. 231-232°C y 255-257°C.

EJEMPLOS 42 a 66

20 En la forma descrita en los Ejemplos 38 a 41, se preparan varios compuestos. Estos compuestos están indicados en la Tabla II.





20
416095

416095

TABLA II

Ej. No	R ₁	R'	R''	R' ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R' ₅	R' ₆	X	Propiedad del producto
42	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	S	Amorfe
43	H	H	H	CH ₃ CO-	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	0	p.f. 199-201,5°C
44	H	H	H	CH ₃ CO-	3-Cl	H	H	3-Cl	H	0	p.f. 244-245°C
45	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	4-OCH ₃	0	p.f. 215-219°C
46	H	H	H	CH ₃ CO-	3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	4-Cl	0	p.f. 99°C
47	H	H	H	CH ₃ CO-	4-F	H	H	4-F	H	0	p.f. 93-95°C
48	H	H	H	CH ₃ CO-	3-Cl	H	H	3-Cl	H	0	p.f. 233-235°C
49	H	H	H	CH ₃ CO-	2-Cl	H	H	2-Cl	H	S	p.f. 249-251°C
50	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	S	p.f. 161-162°C
51	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H	4-F	H	S	p.f. 104-107°C
52	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-F	H	H	2-F	H	S	p.f. 193-195°C
53	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	S	Amorfe
54	H	H	H	CH ₃ CO-	2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	2-OH	H	0	p.f. 239-241°C
55	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	3-OH	H	0	p.f. 252-254°C
56	H	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	0	p.f. 262°C
57	H	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	0	p.f. 240-243°C
58	CH ₃	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	0	p.f. 156°C
59	H	H	H	CH ₃ CO-	4-NO ₂	H	H	4-NO ₂	H	0	p.f. 238-240°C
60	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	0	p.f. 231-232°C
61	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 255-257°C
62	H	H	H	CH ₃ CO-	4-NH ₂	H	H	4-NH ₂	H	0	p.f. 200-203°C
63	H	H	H	CH ₃ CO-	4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	H	0	p.f. 287-288°C
64	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	H	0	p.f. 242-245°C
65	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	H	S	p.f. 222-223,5°C
66	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	0	RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3,44, 3,45 (ca- da 1H, s, H aromático)
66'	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	0	ca (5,8) y 2,40 (4H, s, H aromático)
											p.f. 229-231°C
											p.f. 226°C

Nota: La propiedad del producto en la Tabla II es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 57 en forma de hidrocloreuro en otros ejemplos.

416095

TABLA II

Ej. n°	R ₁	R'	R''	R' ₄	R ₅	R ₆	R ₇
42	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃
43	H	H	H	CH ₃ CO-	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃
5	44	H	H	CH ₃ CO-	3-Cl	H	H
45	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-Cl	4-OCH ₃	H
46	H	H	H	CH ₃ CO-	3-Cl	4-Cl	H
47	H	H	H	CH ₃ CO-	4-F	H	H
48	H	H	H	CH ₃ CO-	3-CF ₃	H	H
49	H	H	H	H	2-Cl	H	H
50	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H
10	51	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-F	H	H
52	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	2-F	H	H
53	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
54	H	H	H	CH ₃ CO-	2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
55	H	H	H	CH ₃ CO-	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
56	H	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
15	57	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₃	H	H
58	CH ₃	H	H	CH ₃ CO-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H
59	H	H	H	CH ₃ CO-	4-NO ₂	H	H
60	H	H	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃
61	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H
62	H	H	H	CH ₃ CO-	4-NH ₂	H	H
20	63	H	H	CH ₃ CO-	4-C ₆ H ₅	H	H
64	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-OC ₆ H ₅	H	H
65	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-N(CH ₃) ₂	H	H
25	66	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H
66'	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	4-Cl	H	H

Nota: La propiedad del producto en la Tabla II es la del producto en forma de hidrocioruro en otros ejemplos.



1978

416095

TABLA II

	R ₅	R ₆	R ₇	R' ₅	R' ₆	X	Propiedad del producto
-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	S	Amorfo
-	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	0	p.f. 199-201,5°C
-	3-Cl	H	H	3-Cl	H	0	p.f. 244-245°C
-	2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	4-OCH ₃	0	p.f. 215-219°C
-	3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	4-Cl	0	p.f. 99°C
-	4-F	H	H	4-F	H	0	p.f. 93-95°C
-	3-CF ₃	H	H	3-CF ₃	H	0	p.f. 233-235°C
-	2-Cl	H	H	2-Cl	H	S	p.f. 249-251°C
-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	S	p.f. 161-162°C
-	4-F	H	H	4-F	H	S	p.f. 104-107°C
-	2-F	H	H	2-F	H	S	p.f. 193-195°C
-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	S	Amorfo
-	2-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	2-OH	H	0	p.f. 239-241°C
-	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	3-OH	H	0	p.f. 252-254°C
-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	0	p.f. 262°C
-	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	H	0	p.f. 240-243°C
-	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	H	4-OH	H	0	p.f. 156°C
-	4-NO ₂	H	H	4-NO ₂	H	0	p.f. 238-240°C
1-2-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	0	p.f. 231-232°C p.f. 255-257°C
-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	S	p.f. 200-203°C
-	4-NH ₂	H	H	4-NH ₂	H	0	p.f. 287-288°C
-	4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	H	0	p.f. 242-245°C
-	4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	H	0	p.f. 222-223,5°C
-	4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	H	S	RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3,44, 3,45 (ca da 3H, s, H aromático (5,8)) y 2,40 (4H, s, H aromático)
-	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	0	p.f. 229-231°C
-	4-Cl	H	H	4-Cl	H	0	p.f. 226°C

la Tabla II es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 57 en for-
ejemplos.

416095

20



1

EJEMPLO 67

5

10

15

En 20 ml de metanol se disuelven 200 mg de bromuro de 1-(4-clorofenil)-tiometil-2-bencil-6,7-dibenciloxi-3,4-dihidroisoquinolinio y a la solución se añaden 100 mg de paladio al 10 % en carbón y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se somete a reducción catalítica pasando hidrógeno gaseoso a la temperatura ambiente y a una atmósfera. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra la mezcla de reacción. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se cristaliza de etanol-éter y el sólido cristalino así obtenido se recristaliza de etanol-éter para dar hidrocloreto de 1-(4-clorofenil)-tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C.

EJEMPLO 68

20

25

30

(a) En 10 ml de metanol se disuelven 100 mg de bromuro de 1-(4-clorofenil)tiometil-2-bencil-6,7-dibenciloxi-3,4-dihidroisoquinolinio y a la solución se añade un exceso de borohidruro sódico mientras se enfría con hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se separa por destilación de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Al residuo se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se destila para separar el disolvente. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna de alúmina (desarrollador: benceno) dando 1-(4-clorofenil)tiometil-2-bencil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 72-74°C.

(b) En 40 ml de metanol se disuelven 500 mg de 1-(4-clorofenil)tiometil-2-bencil-6,7-dibenciloxi-1,2,3,4-te-

416095.120

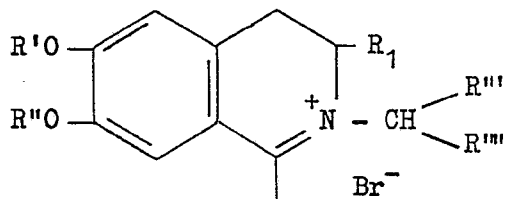


1 trahidroisoquinoleína y a la solución se añaden 200 mg de
paladio al 10 % en carbón y 2 ml de ácido clorhídrico concen
trado. La mezcla se somete a reducción catalítica haciendo
5 pasar hidrógeno gaseoso a la temperatura ambiente y a una
atmósfera. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se filtra
la mezcla de reacción. El filtrado se concentra a sequedad
bajo presión reducida. El residuo se cristaliza de metanol-
éter para dar 160 mg de hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)tio-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
10 200-203°C.

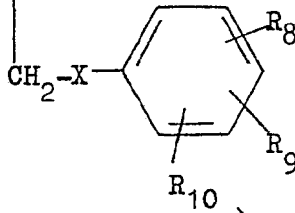
EJEMPLOS 69 a 92

En la forma descrita en los Ejemplos 67 y 68 se
preparan varios compuestos. Estos están indicados en la Ta-
bla III.

15

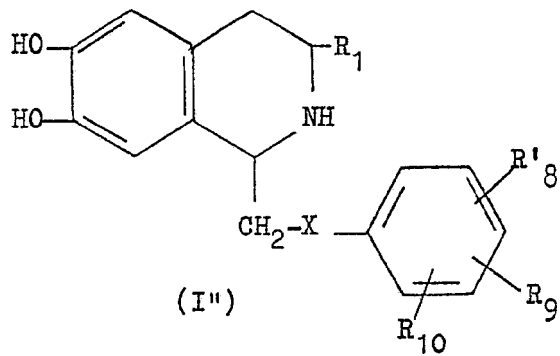


20



(VII)

25



30

(I'')



416095

TABLA III

416095

Ej. No.	R ₁	R'	R''	R'''	R''''	R ₈	R ₉	R ₁₀	R' ₈	X	Propiedad del producto
69	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	S	Amorfo
70	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	O	p.f. 199-201,5°C
71	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-Cl	H	H	3-Cl	O	p.f. 244-245°C
72	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	O	p.f. 215-219°C
73	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	OH ₃ -	OCH ₃	3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	O	p.f. 99°C
74	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	OCH ₃	4-F	H	H	4-F	O	p.f. 93-95°C
75	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-CF ₃	H	H	3-CF ₃	O	p.f. 233-235°C
76	H	H	H	H	C ₆ H ₅	2-Cl	H	H	2-Cl	S	p.f. 249-251°C
77	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	S	p.f. 161-162°C
78	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-F	H	H	4-F	S	p.f. 104-107°C
79	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-F	H	H	2-F	S	p.f. 193-195°C
80	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-Cl	H	H	4-Cl	O	p.f. 227°C
81	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	S	Amorfo
82	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-OH	H	H	2-OH	O	p.f. 239-241°C
83	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OH	H	H	3-OH	O	p.f. 252-254°C
84	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	O	p.f. 262°C
85	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	O	p.f. 240-243°C
86	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	O	p.f. 156°C
87	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-NO ₂	H	H	4-NH ₂	O	p.f. 287-288°C
88	H	H	H	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	O	p.f. 231-232°C
89	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	O	p.f. 255-257°C
90	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	O	p.f. 242-245°C
91	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	S	p.f. 222-223,5°C
92	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	O	RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3,44, 3,45 (cada 1H, s, H aromático (5,8)) y 2,40 (4H, s, H aromático) p.f. 229-231°C

Nota: La propiedad del producto en la Tabla III es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 85 y en forma de hidrocloreuro en los otros ejemplos.

416095

TABLA III

Ej. nº	R ₁	R'	R''	R'''	R''''	R ₈	R ₉	R ₁₀	
5	69	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-O
	70	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H
	71	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-Cl	H	H
	72	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-Cl	4-OCH ₃	H
	73	H	CH ₃ CO-	CH ₃ CO-	CH ₃ -	OCH ₃	3-Cl	4-Cl	H
	74	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	OCH ₃	4-F	H	H
10	75	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-CF ₃	H	H
	76	H	H	H	H	C ₆ H ₅	2-Cl	H	H
	77	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H
	78	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-F	H	H
	79	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-F	H	H
	80	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-Cl	H	H
15	81	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H
	82	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	2-OH	H	H
	83	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OH	H	H
	84	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H
	85	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H
	86	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H
	87	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-NO ₂	H	H
20	88	H	H	H	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OC
	89	H	H	H	H	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	H	H
	90	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-OC ₆ H ₅	H	H
	91	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	4-N(CH ₃) ₂	H	H
25	92	H	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H

Nota: La propiedad del producto en la Tabla III es la del producto en forma de hidrocioruro en los otros ejemplos.



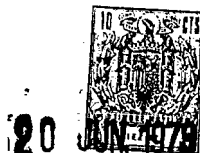
TABLA III

416095

R'''	R'''	R ₈	R ₉	R ₁₀	R' ₈	X	Propiedad del producto
H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	S	Amorfo
H	C ₆ H ₅	2-OCH ₃	6-OCH ₃	H	2-OCH ₃	O	p.f. 199-201,5°C
H	C ₆ H ₅	3-Cl	H	H	3-Cl	O	p.f. 244-245°C
H	C ₆ H ₅	2-Cl	4-OCH ₃	H	2-Cl	O	p.f. 215-219°C
H ₃ -	OCH ₃	3-Cl	4-Cl	H	3-Cl	O	p.f. 99°C
H	OCH ₃	4-F	H	H	4-F	O	p.f. 93-95°C
H	C ₆ H ₅	3-CF ₃	H	H	3-CF ₃	O	p.f. 233-235°C
H	C ₆ H ₅	2-Cl	H	H	2-Cl	S	p.f. 249-251°C
H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	S	p.f. 161-162°C
H	C ₆ H ₅	4-F	H	H	4-F	S	p.f. 104-107°C
H	C ₆ H ₅	2-F	H	H	2-F	S	p.f. 193-195°C
H	C ₆ H ₅	4-Cl	H	H	4-Cl	O	p.f. 227°C
H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	S	Amorfo
H	C ₆ H ₅	2-OH	H	H	2-OH	O	p.f. 239-241°C
H	C ₆ H ₅	3-OH	H	H	3-OH	O	p.f. 252-254°C
H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	O	p.f. 262°C
H	C ₆ H ₅	4-OCH ₃	H	H	4-OCH ₃	O	p.f. 240-243°C
H	C ₆ H ₅	4-OH	H	H	4-OH	O	p.f. 156°C
H	C ₆ H ₅	4-NO ₂	H	H	4-NH ₂	O	p.f. 287-288°C
H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	3-OCH ₃	O	p.f. 231-232°C p.f. 255-257°C
H	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅	H	H	4-C ₆ H ₅	O	p.f. 242-245°C
H	C ₆ H ₅	4-OC ₆ H ₅	H	H	4-OC ₆ H ₅	O	p.f. 222-223,5°C
H	C ₆ H ₅	4-N(CH ₃) ₂	H	H	4-N(CH ₃) ₂	S	RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3,44, 3,45 (cada 1H, s, H aromá- tico (5,8)) y 2,40 (4H, s, H aromático)
H	C ₆ H ₅	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	3-OCH ₃	O	p.f. 229-231°C

La Tabla III es la del producto en forma de hidrobromuro en el Ejemplo 85 y en otros ejemplos.

416095



1

EJEMPLO 93

5

10

Se calienta a reflujo en un baño de aceite durante 16 horas una mezcla de 2,7 g de éster etílico de ácido 2-(4-clorofenoxi)malonaldehído, 1,5 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 27 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 27 ml de metanol. La mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. Al residuo resultante se añade acetato de etilo y el precipitado se separa por filtración y se recristaliza de agua para dar 1,0 g de cristales granulados incoloros de hidrocioruro de 1-(4-clorofenil)oximetil-6,7-dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 227°C (desc.).

EJEMPLO 94

15

20

25

Se calienta a reflujo durante 14 horas una mezcla de 3,6 g de éster etílico de ácido 2-(4-metoxifenoxi)malonaldehído, 2,0 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 36 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 36 ml de metanol. Después de la reacción, el metanol se separa per destilación a presión reducida. La capa acuosa así obtenida se lava con acetato de etilo y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Al residuo se añade etanol al 99 % y el sólido cristalino precipitado se separa per filtración y se recristaliza de etanol al 95 %-éter para dar 1,1 g de cristales incoloros de hidrocioruro de 1-(4-metoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 250-252°C (desc.).

EJEMPLO 95

30

Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 2,6 g de éster etílico de ácido 2-(4-clorofeniltio)malonaldehído, 1,4 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 27 ml de ácido clorhídrico al 10 % y 27 ml de metanol. Des-

416095

20



1 pués de la reacción, la mezcla se evapora a sequedad bajo pre-
sión reducida y al residuo se añade acetato de etilo. El pre-
cipitado resultante se separa por filtración y se recrista-
liza de etanol al 99 % para dar 1,2 g de un polvo incoloro
5 de hidrocioruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C (desc.).

EJEMPLOS 96 a 121

En la forma descrita en los Ejemplos 93 a 95 se prepa-
ran los siguientes compuestos:

10 (96) Hidrocioruro de 1-(3,4-diclorofenil)oximetil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 99°C

(97) Hidrocioruro de 1-(3,4,5,-trimetoxifenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 231-
232°C y 255-257°C

15 (98) Hidrocioruro de 1-(3-trifluormetilfenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 233-235°C

(99) Hidrocioruro de 1-(4-nitrofenil)oximetil-6,7-dihi-
droxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 238-240°C

20 (100) Hidrocioruro de 1-(4-aminofenil)oximetil-6,7-dihi-
droxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 287-288°C

(101) Hidrocioruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-3-metil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 156°C

25 (102) Hidrocioruro de 1-(3-hidroxifenil)oximetil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 252-254°C

(103) Hidrocioruro de 1-(2-hidroxifenil)oximetil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 239-241°C

(104) Hidrocioruro de 1-(4-hidroxifenil)tiometil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, amorfo

30 (105) Hidrocioruro de 1-(2-fluorfenil)tiometil-6,7-di-
hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 193-195°C

416095⁰



- 1 (106) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 104-107°C
- (107) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-2-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 231-5 232°C
- (108) Hidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 161-162°C
- (109) Hidrocloruro de 1-(2-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 249-251°C
- 10 (110) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 93-95°C
- (111) Hidrocloruro de 1-(2-cloro-4-metoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 215-219°C
- (112) Hidrocloruro de 1-(3-clorofenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 244-245°C
- 15 (113) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 262°C
- (114) Hidrocloruro de 1-(2,6-dimetoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 199-20 201,5°C
- (115) Hidrocloruro de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, amorfo
- (116) Hidrocloruro de 1-(3,4-metilendioxfenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 227°C 25 (desc.).
- (117) Hidrocloruro de 1-(4-benciloxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 195-197°C
- (118) Hidrocloruro de 1-(4-bifenilil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 242-245°C (desc.)
- 30 (119) Hidrocloruro de 1-(4-fenoxifenil)oximetil-6,7-di-

416095 16 OCT 1964



- 1 hidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 222-223,5°C
(120) Dihidrocloruro de 1-(4-dimetilaminofenil)tiometil-6,7-dihidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, espectro RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH₃)₂), 3,44, 3,45 [cada 1H, s, H aromático (5,8)] y 2,40 (4H, s, H aromático).
- 5 (121) Hidrocloruro de 1-(3,4-dimetoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 229-231°C
- 10 (121') Hidrocloruro de 1-(4-metanosulfonamidofenil)oximetil-6,7-dihidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 253-255°C.

EJEMPLO 122

15 Se calienta a reflujo durante 22 horas una mezcla de 0,12 g de hidrocloruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 0,2 g de acetato de 2-(4-clorofenoxi)vinilo, 5 ml de metanol, 1 ml de agua y una gota de ácido clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el metanol se destila a presión reducida y el residuo se disuelve en agua. La capa acuosa se lava con cloroformo (tres veces) y éter (una vez). Después de tratar con carbón activo, la capa acuosa se destila a presión reducida para separar el agua. Al residuo resultante se añade 1 ml de etanol. El sólido cristalino precipitado se separa por filtración y se seca para dar 100 mg de cristales incoloros de hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)oximetil-6,7-dihidroxí-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 225-226,5°C.

20

25

EJEMPLO 123

30 Se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 0,1 g de hidrocloruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 0,4 g de diacetato de 2-(4-clorofeniltio)etano-1,1-diol, 10 ml de n-butanol, 2 ml de agua y una gota de ácido clorhídrico al 10 %. Después de la reacción, el n-butanol se separa por destila-

416095

20



1 ción y el residuo se disuelve en agua. La capa acuosa se lava
con cloroformo (dos veces) y éter (una vez) y se destila a
presión reducida para separar el agua. Al residuo resultante
se añade acetona. El sólido cristalino precipitado se separa
5 por filtración para dar 80 mg de cristales granulados incolo-
ros de hidrocioruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidro-
xi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C.

EJEMPLO 124

10 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
0,2 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 0,43 g
de 2-(4-clorofeniltio)acetaldoxima, 10 ml de n-butanol, 2 ml
de agua y 10 gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Después de
la reacción, el n-butanol se separa por destilación a pre-
sión reducida. El residuo se disuelve en agua y se alcalini-
15 za después con amoniaco acuoso. La mezcla se extrae tres ve-
ces con cloroformo. El extracto se lava con agua y después
se extrae con ácido clorhídrico diluído. La capa de ácido
clorhídrico diluído se lava con éter y después se trata con
carbón activo y se destila a presión reducida. El residuo
20 resultante se disuelve en 2 ml de acetona y se agrega una pe-
queña cantidad de éter. El sólido cristalino resultante se
separa por filtración para dar 0,1 g de cristales incoloros
de hidrocioruro de 1-(4-clorofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 200-203°C.

EJEMPLO 125

25 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
0,1 g de hidrocioruro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 0,196 g
de 2-(4-clorofenoxi)acetaldoxima, 10 ml de n-butanol, 1 ml
de agua y 5 gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Después de la
30 reacción, el n-butanol se separa por destilación a presión re

416095

20



1 ducida. El residuo se disuelve en agua y se alcaliniza con so
lución acuosa de carbonato potásico. La mezcla se extrae tres
veces con cloroformo. El extracto se lava con agua y después
5 se extrae con ácido clorhídrico diluído. La capa de ácido
clorhídrico diluído se lava con éter, se trata con carbón
activo y después se destila a presión reducida. El residuo
resultante se disuelve en 1,5 ml de acetona y se agrega una
pequeña cantidad de éter. El sólido cristalino precipitado
se separa por filtración para dar 45 mg de cristales pulve-
10 rulentos incoloros de hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)oxime-
til-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 225-
226°C.

EJEMPLO 126

15 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
0,2 g de hidrocloreuro de 3,4-dihidroxifenetilamina, 0,39 g
de 2-(4-metoxifenoxi)acetaldoxima, 10 ml de n-butanol, 2 ml
de agua y 10 gotas de ácido clorhídrico al 10 %. Después de
la reacción, el n-butanol se separa por destilación a pre-
sión reducida. El residuo se disuelve en agua y después se
20 alcaliniza con amoniaco acuoso. La mezcla se extrae tres ve-
ces con cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua y
se extrae con ácido clorhídrico diluído. La capa de ácido
clorhídrico diluído se trata con carbón activo y después se
destila a presión reducida para separar el agua. Al residuo
25 se agrega acetona. El sólido cristalino precipitado se separa
por filtración para dar 160 mg de hidrocloreuro de 1-(4-metoxi-
fenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína,
p.f. 251-252°C (desc.).

EJEMPLOS 127 a 152

30

En la forma descrita en los Ejemplos 122 a 126 se pre-

416095

20



1 paran los siguientes compuestos:

(127) Hidrocloruro de 1-(3,4-diclorofenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 99°C

5 (128) Hidrocloruro de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)oxi-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
231-232°C y 255-257°C

(129) Hidrocloruro de 1-(3-trifluormetilfenil)oxi-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
233-235°C

10 (130) Hidrocloruro de 1-(4-nitrofenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 238-240°C

(131) Hidrocloruro de 1-(4-aminofenil)oximetil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 287-288°C

15 (132) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-
3-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
156°C

(133) Hidrocloruro de 1-(3-hidroxifenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 252-
254°C

20 (134) Hidrocloruro de 1-(2-hidroxifenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 239-
241°C

(135) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, amorfo

25 (136) Hidrocloruro de 1-(2-fluorfenil)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 193-
195°C

(137) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenil)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 104-
107°C

30

416095

20

JUN



- 1 (138) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-
2-metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
231-232°C
- 5 (139) Hidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 161-
162°C
- (140) Hidrocloruro de 1-(2-clorofenil)tiometil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 249-251°C
- 10 (141) Hidrocloruro de 1-(4-fluorfenil)oximetil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 93-95°C
- (142) Hidrocloruro de 1-(2-cloro-4-metoxifenil)oxi-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
215-219°C
- 15 (143) Hidrocloruro de 1-(3-clorofenil)oximetil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 244-245°C
- (144) Hidrocloruro de 1-(4-hidroxifenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 262°C
- 20 (145) Hidrocloruro de 1-(2,6-dimetoxifenil)oxime-
til-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 199-
201°C
- (146) Hidrocloruro de 1-(3,4,5-dimetoxifenil)tio-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, amorfo
- 25 (147) Hidrocloruro de 1-(3,4-metilendioxfenil)oxi-
metil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.
227°C (desc.).
- (148) Hidrocloruro de 1-(4-benciloxifenil)oximetil-
6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 195-197°C
- 30 (149) Hidrocloruro de 1-(4-bifenilil)oximetil-6,7-
dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 242-245°C
- (150) Hidrocloruro de 1-(4-fenoxifenil)oximetil-



416095

1 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f.222-2235°C

(151) Dihidrocloreuro de 1-(4-dimetilaminofenil)tiometil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, espectro RMN: 6,72 τ (6H, s, -N(CH₃)₂), 3,44, 3,45 [cada 1H, s, H aromático (5,8)] y 2,40 (4H, s, H aromático)

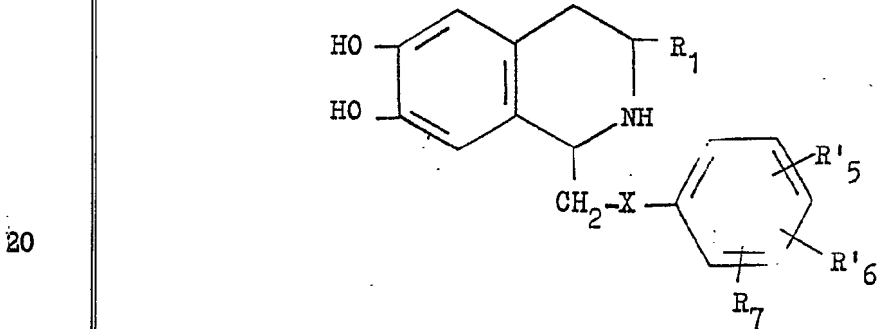
5 (152) Hidrocloreuro de 1-(3,4-dimetoxifenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 229.231°C

(153) Hidrocloreuro de 1-(4-metanosulfonamidofenil)oximetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, p.f. 253-255°C

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

REIVINDICACIONES

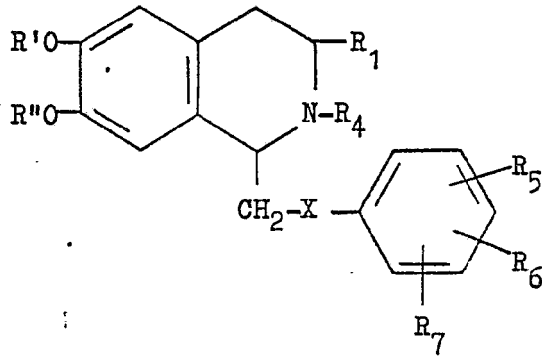
1. Un procedimiento para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas de fórmula general:



25 donde R₁ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R'₅ es hidroxil, amino, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior) amino, alcoxi inferior, arilo, nitro, halógeno o haloalquilo inferior, R'₆ es hidrógeno, hidroxil, amino, alcoxi inferior o halógeno R₇ es hidrógeno o un grupo alcoxi inferior, y X es oxígeno o azufre, y sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento consiste en someter un derivado 1-sustituído de 6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína de fórmula:

30

416095



1

5

10

15

20

25

30

donde R_1 , R_7 y X son los definidos anteriormente, R' y R'' son hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo, R_7' es un grupo protector del grupo imino, R_5 es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, monoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, alcoxi inferior, arilo, nitro, halógeno o haloalquilo inferior y R_6 es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, amino protegido, alcoxi inferior o halógeno a una reacción de separación de los grupos protectores y, si es necesario, convertir el producto resultante en su sal de ácido por tratamiento del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

2. 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 1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 junio 1.973
BERNARDO UNGRIA

p. p.