



26 MAR 1973

424650

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA RT.

entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE
RIVADOS 1,5-DIAZOCINA Y DE SUS SALES DE
ADICION"

= = = = =

Inventores: Zoltán Mészáros, István Hermecz,
Ágoston Dávid, Gábor Horváth,
Antal Tóth y Ágnes Udvardy

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría
nº CI-1362 de fecha 30 marzo 1973.

26 MAR. 1973

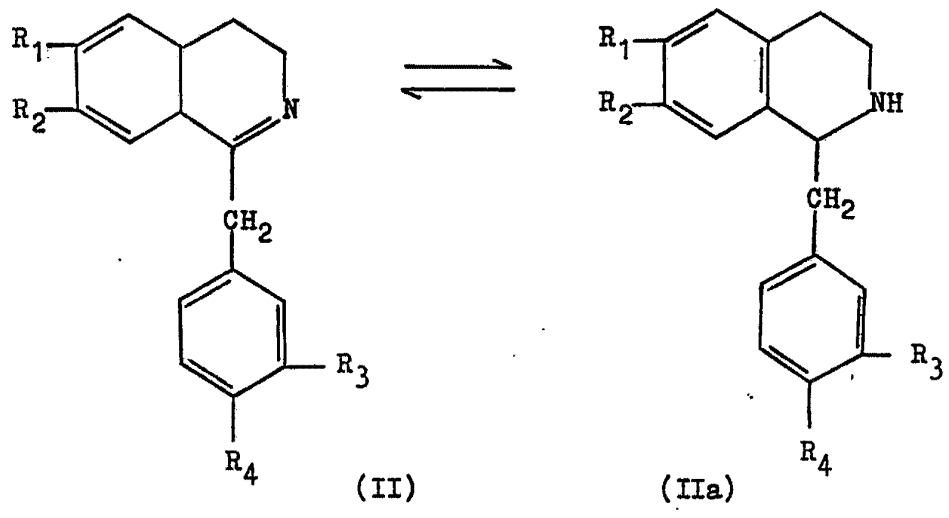


Int. Cl.² C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se conoce desde hace largo tiempo que, al hacer reaccionar derivados de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con formaldehído, tiene lugar una condensación de Mannich entre el grupo amino secundario de la isoquinolina y la posición 2 del grupo bencilo y se forman compuestos de estructura berbina (por ejemplo Berichte 71, 2135-40 [1938]; Chem. Pharm. Bull. 18, 763-5 y 896-900 [1970]; patente húngara nº 151 750, etc.). - - - - -

10. Se ha hallado, sorprendentemente que cuando se hacen reaccionar derivados de 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina de la fórmula general II - - - - -



en la cual - - - - -



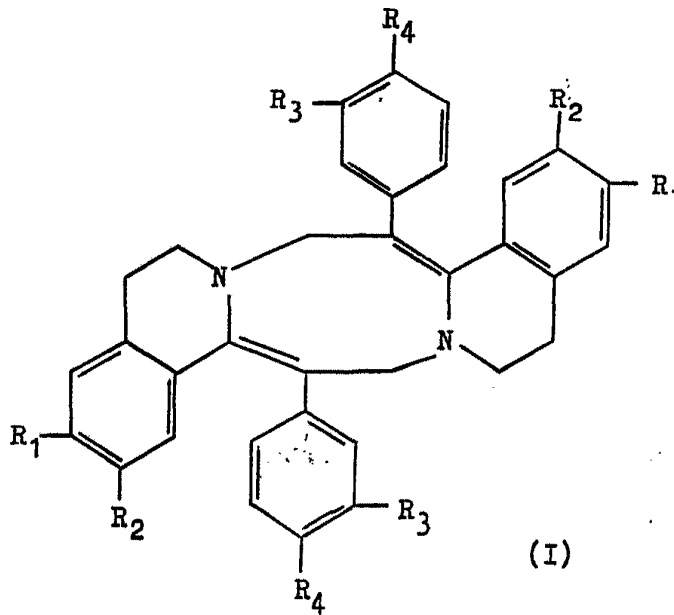
R_1 y R_2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o tienen el mismo o diferente significado y cada uno significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralcoxi, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, - - - - -

5.

R_3 y R_4 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o tienen el mismo o diferente significado y cada uno significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralcoxi, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, - - - - -

10.

con formaldehído se constituyen los derivados 1,5-diazocina de la fórmula general I - - - - -



(en la cual fórmula R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo significado que el indicado anteriormente). - - - - -



Según la presente invención se proveen nuevos com
puestos de la fórmula I y un procedimiento para su prepara-
ción como se ha descrito anteriormente. - - - - -

Los materiales de partida de la fórmula general
5. II pueden prepararse de una manera análoga a la preparación
de compuestos conocidos o por métodos conocidos por la téc-
nica anterior. - - - - -

Como materiales de partida pueden utilizarse ven-
tajosamente compuestos de la fórmula general II en la cual
10. R_1 y R_2 y/o R_3 y R_4 , respectivamente, forman conjuntamente
un grupo metilendioxi o son átomos de hidrógeno, un grupo
alquilo (por ejemplo grupos alquilo de cadena lineal o rami-
ficada en C_{1-10} y preferentemente en C_{1-4} , preferentemente
un grupo metilo, un grupo etilo, etc.), grupos alcoxi (ven-
15. tajosamente para grupos alcoxi que tengan de 1 a 10 átomos
de carbono, particularmente 1-4 átomos de carbono, por ejem-
plo un grupo metoxi, un grupo etoxi), grupos ariloxi (por
ejemplo un grupo fenoxi), grupos aralcoxi (por ejemplo un
grupo benciloxi), grupos hidroxilo o átomos de halógeno (por
20. ejemplo un átomo de cloro, de bromo o de yodo). - - - - -

Los compuestos de la fórmula general II se hacen
reaccionar con formaldehído en la forma tautomérica de la
fórmula general IIa. Tiene lugar una condensación específi-
ca de Mannich intramolecularmente entre dos compuestos de
25. la fórmula general II y dos moléculas de formaldehído. - -



26 MAR

Los compuestos de la fórmula general II pueden aplicarse ventajosamente en forma de bases o de sales de adición de ácido (por ejemplo cloruros, bromuros, etc. u otras sales de ácidos minerales u orgánicos). - - - - -

5. El formaldehído puede utilizarse ventajosamente en forma de una disolución acuosa (por ejemplo formalina acuosa al 40%) o en forma sólida (por ejemplo paraformaldehído). - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general II se hacen reaccionar ventajosamente en un medio acuoso a una temperatura de entre 0°C y 100°C con formaldehído (por ejemplo paraformaldehído). - - - - -

15. El valor de pH de la disolución se ajusta al deseado por adición de una disolución tampón, un ácido inorgánico u orgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, etc.) o una base inorgánica u orgánica (por ejemplo trietilamina, hidróxidos de alcalinos, etc.). - - - - -

20. El aislamiento de la 1,5-diazocina formada a partir de la mezcla acuosa de reacción se realiza disolviendo ésta en un disolvente inmiscible en agua. Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse a partir del disolvente orgánico por métodos conocidos (por ejemplo destilación al vacío y recristalización del residuo). - - - - -

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I



26 MAR 1974

son intermedios útiles en la preparación de compuestos terapéuticamente valiosos. - - - - -

Otros detalles de la presente invención se describen en los Ejemplos sin limitar la invención a los Ejemplos específicos. - - - - -

5.

Ejemplo 1

8,0 g (0,02 moles) de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolina y 1,2 ml de ácido acético glacial se agitan durante 3 horas a 90°C en 200 ml de agua con 1,8 g (0,06 moles) de paraformaldehído, después de lo cual la disolución obtenida se enfría a temperatura ambiente y se extrae con 50 ml de benceno. El extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se destila al vacío. Se obtiene un aceite amarillo pálido (6,0 g) que se disuelve en 20 ml de etanol tibio. Por medio del enfriado y la depuración se precipitan, de la disolución, cristales amarillentos. Los cristales obtenidos se filtran y se lavan con etanol frío. Se obtienen 3,5 g (42%) de 9,18-di-(3,4-dietoxifenil)-2,3,11,12-tetraetoxi-5,6,14,15-tetrahidro-8H,17H-(1,5)-diazocino-(2,1a; 6,5a')-diisoquinolina coloreada de amarillo; p.f.: 152-153°C. Al recrystalizar el producto a partir de etanol el punto de fusión asciende a 164-165°C. - - - -

10.

15.

20.

Análisis:

Calculado:	C	73,32%	H	7,63%	N	3,42%
25. Hallado:	C	73,65%	H	7,33%	N	3,15%



Ejemplo 2

172,6 g (0,4 moles) de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolina en 1400 ml de una disolución tampón (que contiene, en 1400 ml de agua, 9,6 ml de ácido acético, 10,5 ml de ácido fosfórico al 85%, 11,3 g de ácido bórico y 19,3 g de hidróxido sódico) se agitan durante 1 hora a 80-85°C con 18 g (0,6 moles) de paraformaldehído y entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita vigorosamente con 600 ml de benceno. Se separan las fases orgánica y acuosa. El extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se destila al vacío. Se obtienen 162,4 g de un aceite que se disuelve en 350 ml de etanol mientras se calienta. Al enfriar y depurar el producto cristaliza. Se obtienen 112,5 g (68%) de la 9,18-di-(3,4-dietoxifenil)-2,3,11,12-tetraetoxi-5,6,14,15-tetrahidro-8H,17H-(1,5)-diazocino-(2,1a; 6,5a')-diisoquinolina de color amarillo, que funde a 153-155°C. Con la ulterior recristalización a partir de metanol el punto de fusión asciende a 164-165°C. Los productos preparados por los métodos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 no presentan descenso del punto de fusión. - - - - -

Al utilizar como material de partida, en vez del cloruro de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolina, el cloruro de 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolina, se obtiene la 9,18-difenil-5,6,14,15-tetrahidro-8H,17H-(1,5)-diazocino-(2,1a; 6,5a')-diisoquinolina con un rendimiento de 60% en forma de un aceite no cristalizabile (la estructu-



ra del compuesto es demostrada por un ensayo espectrográfico de masas; punta molecular 466). - - - - -

5. Al utilizar como material de partida, en vez del cloruro de 1-(3,4-dietoxibencil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidroisoquinolina, el cloruro de 1-(3,4-dimetoxibencil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina, se obtiene la 9,18-di-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,11,12-tetrametoxi-5,6,14,15-tetrahidro-8H,17H-(1,5)-diazocino-(2,1a; 6,5a')-diisoquinolina con un rendimiento del 50% en forma de aceite no cristalizable. - - - - -

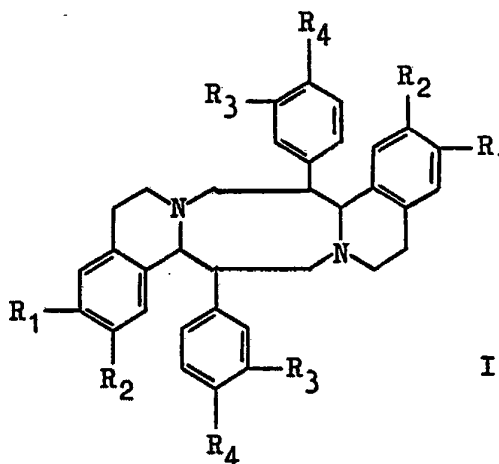
10.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

15. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados 1,5-diazocina y de sus sales de adición, de la fórmula general - - - - -



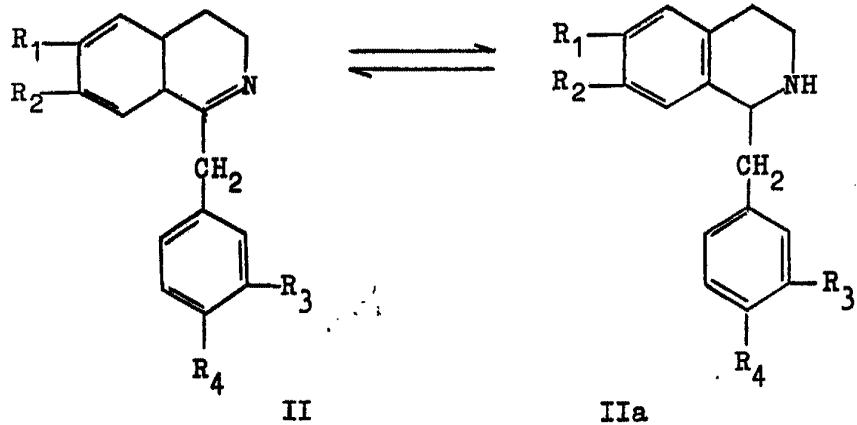


en la cual - - - - -

5. R₁ y R₂ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o tienen el mismo o diferente significado y cada uno significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralcoxi, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, - - - - -

10. R₃ y R₄ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o tienen el mismo o diferente significado y cada uno significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo ariloxi, un grupo aralcoxi, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, - - - - -

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general II o su tautómero de la fórmula IIa - - - - -



15. (en la cual fórmula R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el mismo significado que el indicado anteriormente) o su sal de adición de ácido con formaldehído o un compuesto capaz de suministrar



formaldehído. - - - - -

- 5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende utilizar, como material de partida, un compuesto de la fórmula general II o su sal de adición de ácido (ventajosamente la sal cloruro o bromuro) en que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el mismo o diferente significado y son átomos de hidrógeno, átomos de halógeno (ventajosamente átomos de cloro o bromo), grupos alquilo que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoxi que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, grupos ariloxi o grupos aralcoxi (ventajosamente un grupo bencilo) o un grupo hidroxilo. - - - - -
- 10.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprende realizar la reacción en un medio acuoso. - - - - -

- 15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende realizar la reacción a un valor de pH de 1 a 12 y ventajosamente de 5-8. - - - - -

- 20. 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende realizar la reacción a una temperatura de entre 0°C y 100°C, ventajosamente a 60°C-100°C. - - - - -

- 25. 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende utilizar el formaldehído en una disolución acuosa (ventajosamente en una disolución acuosa al 40%) o en forma sólida (ventajosa-

Rg

26 MAR. 1974



mente en forma de paraformaldehído). - - - - -

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS 1,5-DIAZOCINA Y DE SUS SALES DE ADICION". - - - - -

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 26 MAR. 1974

P. A. M. CURELL SUÑER

M. C. L. S.

Ag

maf.